

**Neberregistruotas vaistinis preparatas**

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 50 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 80 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 100 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 120 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 150 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

Veiklioji medžiaga – tai kovalenti jungtami sujungtas rekombinantinis interferonas alfa-2b\* su monometoksipolietilenglikoliu. Šio produkto stiprumo nederėtų lyginti su kitais pegiliuotų ar nepegiliuotų tos pačios terapinės klasės baltymų stiprumais (žr. 5.1 skyrių).

\*gaunamas rDNR technologijos būdu iš *E.coli* ląstelių klonu, kuriame yra genų inžinerijos būdu sukonstruota hibridinė plazmidė, turinti žmogaus leukocitų interferoną alfa-2b koduojantį geną.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone esančiame 0,5 ml tirpalo yra 40 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Suaugusieji (triterapija)

Triterapija PegIntron, ribavirinu ir bocepreviru yra skirta gydyti lėtiniu hepatitu C (LHC), kuri sukėlė 1-ojo genotipo hepatito C viruso (HCV) infekcija, sergančius suaugusius (18 metų ir vyresnius) pacientus, kurie anksčiau negydyti arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas ir kurių kepenų liga yra kompensuota (žr. 5.1 skyrių).

Skirdami PegIntron kartu su šiais vaistiniais preparatais, žiūrėkite ribavirino ir bocepreviro preparato charakteristikų santraukas (PCS).

#### Suaugusieji (biterapija ir monoterapija)

PegIntron skiriamas LHC sergantiems suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams gydyti, kurių kraujyje aptinkama hepatito C viruso RNR (HCV-RNR), įskaitant pacientus, sergančius kompensuota ciroze ir (arba) koinfekuotus kliniškai stabilia ŽIV infekcija (žr. 4.4 skyrių).

Biterapija PegIntron ir ribavirinu skiriama LHC sergantiems suaugusiems anksčiau negydytiems pacientams gydyti, įskaitant ir koinfekuotus kliniškai stabilia ŽIV infekcija, bei suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo nesėkmingai gydyti interferonu alfa (pegiliuotu ar nepegiliuotu) derinyje su ribavirinu arba vien tik interferonu alfa (žr. 5.1 skyrių).

Interferono, įskaitant PegIntron, monoterapija skiriama, kai ribavirinas netoleruojamas arba jį skirti draudžiama.

Skirdami PegIntron kartu su ribavirinu, žiūrėkite ribavirino preparato charakteristikų santrauką (PCS).

#### Vaikų populiacija (biterapija)

PegIntron derinys su ribavirinu skiriamas gydyti lėtiniu hepatitu C sergančius 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, kurie anksčiau nebuvo gydyti, yra be kepenų dekomensacijos ir kuriems aptinkama HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Skirdami PegIntron kartu su ribavirinu, žiūrėkite ribavirino kapsulių ar geriamojo tirpalo PCS.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir prižiūrėti tik gydytojai, turintys patirties gydant hepatitą C.

#### Dozavimas

PegIntron injekcija skiriama kartą per savaitę po oda. Skiriama dozė suaugusiesiems priklauso nuo to, ar jis vartojamas vienas, ar skiriamas gydymas deriniu (biterapija ar triterapija).

#### *Gydymas PegIntron deriniu (biterapija ar triterapija)*

*Biterapija (PegIntron ir ribavirinas):* taikoma visiems suaugusiems pacientams bei 3 metų ir vyresniems vaikams.

*Triterapija (PegIntron, ribavirinas ir bocepreviras):* taikoma suaugusiems pacientams, sergantiems 1-ojo genotipo HCV sukeltu LHC.

#### Suaugusiesiems skiriama dozė

PegIntron skiriama 1,5 mikrogramo/kg per savaitę kartu su ribavirino kapsulėmis.

PegIntron dozė 1,5 mikrogramo/kg, skirta vartojimui kartu su ribavirinu, gali būti nustatyta pagal kūno masės kategorijas ir PegIntron stiprumą, pateiktus **1 lentelėje**. Ribavirino kapsulės geriamos kasdien su maistu, dozė padalijus į dvi dalis (ryte ir vakare).

**1 lentelė. Dozavimas gydant deriniu\***

Kūno masė (kg)	PegIntron		Ribavirino kapsulės	
	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama viena kartą per savaitę (ml)	Bendra ribavirino paros dozė (mg)	Kapsulių skaičius (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40–50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51–64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65–75	100	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
76–80	120	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
81–85	120	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
86–105	150	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1 400	7 <sup>d</sup>

a: 2 ryte, 2 vakare

b: 2 ryte, 3 vakare

c: 3 ryte, 3 vakare

d: 3 ryte, 4 vakare

\* kokią boceprevirio dozę reikia skirti taikant triterapiją, žiūrėkite boceprevirio PCS.

Suaugusieji - gydymo trukmė – anksčiau negydyti pacientai  
Triterapija. Žiūrėkite boceprevirio PCS.

*Biterapija.* Stabilus virusinio atsako numatymas: yra mažai tikėtina, kad 1 genotipo virusu infekuotiems pacientams, kuriems 4-ąją ar 12-ąją savaitę vis dar aptinkama HCV-RNR arba nėra virusinio atsako, pavyks pasiekti stabilų virusinį atsaką, ir turi būti sprendžiama dėl gydymo nutraukimo (žr. 5.1 skyrių).

- 1 genotipas.
  - Pacientams, kuriems neaptinkama HCV-RNR 12 gydymo savaitę, gydymą reikia pratęsti dar devyniems mėnesiams (t. y. iš viso 48 savaites).
  - Pacientų, kurių HCV-RNR aptinkama, bet HCV-RNR kiekis 12 gydymo savaitę yra sumažėjęs  $\geq 2$  log nuo gydymo pradžios, gydymas turi būti iš naujo įvertintas 24-ąją gydymo savaitę ir, jei HCV-RNR neaptinkama, turi būti taikomas pilnas gydymo kursas (t. y. 48 savaitės). Tačiau, jei HCV-RNR vis dar aptinkamas 24-ąją gydymo savaitę, turi būti sprendžiama dėl gydymo nutraukimo.
  - 1 genotipu infekuotam ir su maža viremija ( $< 600\ 000$  TV/ml) pacientų poaibiui, kuriems 4-ąją gydymo savaitę randama neigiama HCV-RNR ir kuriems lieka neigiama HCV-RNR 24-ąją gydymo savaitę, gydymas gali būti arba nutraukiamas po šio 24 savaičių gydymo kurso, arba pratęsiamas papildomoms 24 savaitėms (t. y. bendras gydymo kursas trunka 48 savaites). Tačiau 24 savaičių bendrą gydymo kursą galima sieti su didesne recidyvo rizika nei 48 savaičių gydymo kursą (žr. 5.1 skyrių).
- 2 ir 3 genotipas.  
Visiems pacientams rekomenduojama 24 savaites taikyti biterapiją, išskyrus HCV ir ŽIV infekuotus pacientus, kuriems būtinas 48 savaičių trukmės gydymas.
- 4 genotipas.  
Bendrai manoma, kad 4 genotipu infekuotus pacientus yra sunkiau gydyti, be to, nedideli studijos duomenys ( $n = 66$ ) rodo, kad biterapijos trukmė turėtų būti panaši kaip gydant 1 genotipą.



### Suaugusieji - gydymo trukmė – HCV ir ŽIV koinfekcija

**Biterapija.** Rekomenduojama lignonų, infekuotų kartu HCV ir ŽIV, biterapijos trukmė yra 48 savaitės, nepriklausomai nuo genotipo.

HCV ir ŽIV infekuotų lignonų reagavimo arba nereagavimo į gydymą numatymas. Įrodyta, kad stabilaus atsako prognozė yra ankstyvas virusinis atsakas 12-ąją savaitę, t. y. 2 log viremijos sumažėjimas arba nenustatomas HCV-RNR kiekis. Neigiama stabilaus atsako prognozės reikšmė HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, buvo 99 % (67/68; Tyrimas 1) (žr. 5.1 skyrių). Teigiama stabilaus atsako prognozės reikšmė HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta biterapija, buvo 50 % (52/104; Tyrimas 1).

### Suaugusieji - gydymo trukmė - pakartotinas gydymas

**Triterapija.** Žiūrėkite bocepreviro PCS.

**Biterapija.** Stabilus virusinio atsako numatymas. Visiems pacientams, nepriklausomai nuo genotipo, kurių HCV-RNR kiekis serume 12-ąją savaitę buvo nebuvo nustatomas, privalo būti 48 savaites laikoma biterapija. Mažai tikėtina, kad pacientams, kuriems gydymas buvo atnaujintas ir virusinis atsakas (t. y. HCV-RNR neaptinkama) nepasireiškė 12-ąją savaitę, stabilus virusinis atsakas pasireiškė po 48 gydymo savaitių (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, infekuotiems 1 genotipo virusu ir kuriems nebuvo atsako į gydymą, nesnis nei 48 savaitių trukmės pakartotinas gydymas pegiliuotu interferonu alfa-2b ir kaudu ribavirinu, nebuvo tirtas.

### Vaikų populiacija (tik biterapija) – skiriama dozė

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams PegIntron dozė skiriama atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, o ribavirino – pagal kūno masę. Rekomenduojama PegIntron dozė yra 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę po oda kartu su 15 mg/kg per parą ribavirino, vartojamą per burną su maistu, dozę dalinant į dvi dalis (ryte ir vakare).

### Vaikų populiacija (tik biterapija) – gydymo trukmė

- 1 genotipas.  
Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 1 metai.  
Ekstrapolijuojant klinikinių tyrimų duomenis, kai gydymas derinamas su standartiniu interferonu vaikams ir paaugliams (neigiama prognostinė vertė interferonui alfa-2b / ribavirinui yra 96 %), pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai nedidelė. Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems PegIntron / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR sumažėja < 2 log<sub>10</sub> lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ąją gydymo savaitę.
- 2 ar 3 genotipas.  
Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 24 savaitės.
- 4 genotipas.  
Tik 5 vaikai ir paaugliai, užsikrėtę 4-ojo genotipo virusu, buvo gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu klinikinio tyrimo metu. Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 1 metai.  
Rekomenduojama, kad PegIntron ir ribavirino deriniu gydomiems vaikams ir paaugliams gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR sumažėja < 2 log<sub>10</sub>, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkama 24-ąją gydymo savaitę.

### PegIntron monoterapija – suaugusieji

#### Skiriama dozė

Taikant PegIntron monoterapiją skiriama po 0,5 arba 1,0 mikrogramo/kg per savaitę dozė. Mažiausias PegIntron stiprumas yra 50 mikrogramų/0,5 ml, todėl lignonams, kuriems skiriama 0,5 mikrogramo/kg per savaitę, dozės turi būti koreguojamos pagal tūrį kaip parodyta **2 lentelėje**. Tiems, kuriems skiriama 1,0 mikrogramo/kg dozė, atitinkamai koreguojamas tūris arba pasirenkamas kito stiprumo Pegintron, kaip parodyta **2 lentelėje**. HCV ir ŽIV infekuotų lignonų gydymas vienu PegIntron netirtas.

**2 lentelė. Dozavimas taikant monoterapiją**

Kūno masė (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama kartą per savaitę (ml)	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama kartą per savaitę (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

Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,2 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantiems pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama individualiai pagal paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

### Gydymo trukmė

Ligoniams, kuriems 12 ają savaitę pasiekiamas virusinis atsakas, gydymą reikia tęsti dar mažiausiai tris mėnesius (t. y. iš viso šešis mėnesius). Priimant sprendimą pratęsti gydymą iki vienerių metų, reikia atsižvelgti į kitus prognostinius faktorius (pvz., genotipą, amžių > 40 metų, vyrišką lytį, laiptinę fibrozę).

### Dozės keitimas visiems pacientams (monoterapija ir gydymas deriniu)

Jeigu gydymo PegIntron arba gydymo deriniu metu atsiranda sunkių nepageidaujamų reakcijų arba pakinta laboratorinių tyrimų rodmenys, būtina tinkamai koreguoti PegIntron ir (arba) ribavirino dozę, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Bocepreviro dozės mažinti nerekomenduojama. Skirti boceprevirą vieną be PegIntron ir ribavirino draudžiama.

Kadangi griežtas dozės laikymasis gali būti svarbus gydymo baigčiai, reikia stengtis palaikyti kaip galima artimesnes PegIntron ir ribavirino dozes rekomenduojamai standartinei dozei. Dozės koregavimo instrukcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu.

### Dozės mažinimo gairės gydant deriniu

**2a lentelė. Dozės modifikavimo gairės gydant deriniu, remiantis laboratoriniais parametrais**

Laboratoriniai rodikliai	Mažinti tik ribavirino paros dozę (žr. 1 pastabą), jei:	Mažinti tik PegIntron dozę (žr. 2 pastabą), jei:	Nutraukti gydymą deriniu, jei:
Hemoglobinas	Nuo $\geq 8,5$ iki $< 10$ g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Mažusieji: hemoglobinas ligoniams, sergantiems nuolatine širdies liga Vaikai ir paaugliai: netaikoma	$\geq 2$ g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurias keturias gydymo savaites (nuolatinis dozės mažinimas)		$< 12$ g/dl po keturių savaičių sumažinus dozę
Leukocitai	-	Nuo $\geq 1,0 \times 10^9/l$ iki $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilai	-	Nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$

Trombocitai	-	Nuo $\geq 25 \times 10^9/l$ iki $< 50 \times 10^9/l$ (suaugusiesiems) Nuo $\geq 50 \times 10^9/l$ iki $< 70 \times 10^9/l$ (vaikams ir paaugliams)	$< 25 \times 10^9/l$ (suaugusiesiems) $< 50 \times 10^9/l$ (vaikams ir paaugliams)
Tiesioginis bilirubinas	-	-	$2,5 \times \text{VNR}^*$
Netiesioginis bilirubinas	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ ( $> 4$ savaites)
Serumo kreatininas	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatinino klirensas	-	-	Nutraukti ribavirino vartojimą, jei CrCL $< 50 \text{ ml/min}$
Alaninaminotransferazė (ALT) arba Aspartataminotransferazė (AST)	-	-	2 x pradinis lygis ir $> 10 \times \text{VNR}^*$ 2 x pradinis lygis ir $> 10 \times \text{VNR}^*$

\* Viršutinė normos riba

1 pastaba: Suaugusiems pacientams 1-asis ribavirino dozės sumažinimas turi būti 200 mg per parą (išskyrus pacientus, kurie vartoja 1 400 mg dozę – jiems dozė turi būti mažinama 400 mg per parą). Jei reikia, 2-asis ribavirino dozės mažinimas turi būti papildomais 200 mg per parą. Pacientai, kuriems ribavirino paros dozė sumažinta iki 600 mg, vartoja vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare.

Vaikams ir paaugliams 1-asis ribavirino dozės mažinimas yra iki 12 mg/kg per parą, 2-asis ribavirino dozės mažinimas yra iki 8 mg/kg per parą.

2 pastaba: Suaugusiems pacientams 1-asis PegIntron dozės mažinimas turi būti iki 1 mikrogramo/kg per savaitę. Jei reikia, 2-asis PegIntron dozės sumažinimas gali būti iki 0,5 mikrogramo/kg per savaitę. Pacientams, gydomiems PegIntron monoterapija: žiūrėti poskyrį „Dozės mažinimo nurodymai gydant monoterapija“.

Vaikams ir paaugliams 1-asis PegIntron dozės mažinimas yra iki 40 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę, 2-asis PegIntron dozės mažinimas yra iki 20 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę.

PegIntron dozę suaugusiesiems galima sumažinti mažinant tūrį arba pasirenkant mažesnę stiprumą, kaip parodyta 2b lentelėje. PegIntron dozė vaikams ir paaugliams mažinama keičiant rekomenduojamą dozę dviem pakopomis nuo pradinės 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę iki 40 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę, tada, jei reikia, iki 20 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę.

2b lentelė. Dviejų pakopų PegIntron dozės gydant deriniu mažinimas suaugusiesiems

Pirmasis PegIntron dozės mažinimas iki 1 µg/kg				Antrasis PegIntron dozės mažinimas iki 0,5 µg/kg			
Kūno masė (kg)	Vartotinas PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Vartotinas PegIntron kiekis (µg)	Vartotinas PegIntron tūris (ml)	Kūno masė (kg)	Vartotinas PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Vartotinas PegIntron kiekis (µg)	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5

> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4
-------	-----	-----	------	-------	----	----	-----

Dozės mažinimo gairės taikant PegIntron monoterapija suaugusiesiems

Dozės modifikavimo gairės skiriant PegIntron monoterapiją suaugusiesiems pateiktos **3a lentelėje**.

**3a lentelė. Dozės modifikavimo gairės, remiantis laboratoriniais parametrais, suaugusiesiems taikant PegIntron monoterapiją**

Laboratoriniai rodmenys	Sumažinti PegIntron dozę perpus, jei:	Nutraukti PegIntron, jei:
Neutrofilai	Nuo $0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitai	Nuo $25 \times 10^9/l$ iki $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Suaugusiesiems pacientams, kuriems taikoma 0,5 mikrogramo/kg PegIntron monoterapija, dozė gali būti mažinama perpus sumažinus paskirto tirpalo tūrį, kaip parodyta **3b lentelėje**.

**3b lentelė. Sumažinta PegIntron dozė (0,25 mikrogramo/kg) suaugusiesiems pacientams, kuriems taikyta 0,5 mikrogramo/kg monoterapija**

Kūno masė (kg)	PegIntron stiprumas ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Vartotinas PegIntron kiekis ( $\mu\text{g}$ )	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107 -120**	80	32	0,2

Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,1 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantiems pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama pagal kiekvieno paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

Suaugusiesiems pacientams kurie gydomi 1,0 mikrogramo/kg PegIntron monoterapija, dozė mažinama arba perpus mažinant tūrį, arba pasirenkant mažesnę stiprumą, kaip parodyta **3c lentelėje**.

**3c lentelė. Sumažinta PegIntron dozė (0,5 mikrogramo/kg) suaugusiesiems pacientams, kuriems taikyta 1,0 mikrogramo/kg monoterapija**

Kūno masė (kg)	PegIntron stiprumas ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Vartotinas PegIntron kiekis ( $\mu\text{g}$ )	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,2
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

Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,2 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantiems pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama pagal kiekvieno paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

### Ypatingos pacientų populiacijos

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

##### Monoterapija

PegIntron reikia skirti atsargiai pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų nepakankamumą. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumą (kreatinino klirensas 30–50 ml/minutę), pradinė PegIntron dozė turi būti sumažinta 25 %. Pacientams su sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas 15–29 ml/minutę) pradinę PegIntron dozę reikia sumažinti iki 50 %. Nėra duomenų apie PegIntron vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/minutę (žr. 5.2 skyrių). Yra rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus su sunkiu inkstų nepakankamumu, įskaitant hemodializuojamuosius. Jei gydymo metu inkstų funkcija blogėja, gydymą PegIntron reikia nutraukti.

##### Gydymas deriniu

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/minutę, negalima gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu (žr. ribavirino PCS). Taikant gydymą deriniu, būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo.

##### Kepenų funkcijos sutrikimas

PegIntron saugumas ir efektyvumas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu, nėra įvertintas, todėl jiems PegIntron vartoti negalima.

##### Senyvi pacientai (≥ 65 metai)

Nenustatyta PegIntron farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus. Duomenys, gauti atlikus tyrimus su senyvais pacientais, gydytais vienkartinę PegIntron dozę, rodo, kad nebūtina keisti PegIntron dozę atsižvelgiant į paciento amžių (žr. 5.2 skyrių).

##### Vaikų populiacija

PegIntron ir ribavirino derinys gali būti skiriamas 3 metų ir vyresniems vaikams.

##### Vartojimo metodas

PegIntron reikia sušvirkšti po oda. Vaikštinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Pacientas gali pats sušvirkšti PegIntron, jeigu jo gydytojas nustato, kad tai įmanoma ir, jei reikia, medikui prižiūrint.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriam interferonui ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbiniai medžiagai;
- Buvusi sunki širdies liga, įskaitant nestabilias ar vaistais nekontroliuojamas širdies ligas per pastaruosius šešis mėnesius (žr. 4.4 skyrių);
- Sunkios, sveikatą sekinančios būklės;
- Autoimuninis hepatitas ar kitos autoimuninės ligos;
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba dekompensuota kepenų cirozė;
- Buvusi skyd liaukės liga, nebent ją galima kontroliuoti gydant tradiciniu būdu;
- Epilepsija ir/ar susilpnėjusi centrinės nervų sistemos (CNS) funkcija.
- HCV ir ŽIV infekuoti kepenų ciroze sergantys pacientai, kurių *Child-Pugh* rodmuo yra ≥ 6.
- PegIntron vartoti kartu su telbivudinu.

##### Vaikų populiacija

- Esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

## Gydymas deriniu

Jeigu lėtiniu hepatitu C sergantiems pacientams yra taikomas gydymas deriniu su PegIntron, taip pat žiūrėkite ir ribavirino bei bocepreviro PCS.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### **Psichikos ir centrinės nervų sistemos (CNS) pokyčiai**

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams PegIntron terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonais, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymas PegIntron rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

*Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.*

Jei yra manoma, kad gydymą peginterferonu alfa-2b būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai iširta bei kontroliuojama medikamentais.

- Vaikams ir paaugliams, kuriems yra arba yra buvusi sunki psichikos būklė, PegIntron vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Vaikams ir paaugliams, gydytiems peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, gydymo metu ir per 6 stebėjimo mėnesius po gydymo, pranešimų apie mintis apie savižudybę ar bandymus žudyti buvo gauta dažniau nei suaugusiems (2,5% ir 1%). Kaip ir suaugusiems pacientams, vaikams bei paaugliams pasireiškė kiti psichikos nepageidaujami reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas).

*Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai*

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t.t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nepaisant to, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradėdant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų specialistų, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikėtų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti atitinkamą intervenciją.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)**

Gydymo kurso trukusio iki 48 savaičių, metu nuo 3 iki 17 metų amžiaus pacientų kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas buvo dažni. Ilgalaičių tyrimų su vaikais, gydytais pegiliuotu interferonu ir ribavirino deriniu, duomenys rodo reikšmingą augimo sulėtėjimą. Trisdešimt dviems procentams (30 iš 94) tiriamųjų buvo įrodytas ūgio pagal amžių procentilio sumažėjimas  $\geq 5$  procentilių per 5 metus po gydymo pabaigos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

*Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju*

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, dėl to kai kurių tiriamųjų ūgis liko mažesnis.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų

sumažinta augimo slopinimo rizika. Nors duomenų yra nedaug, 5 metų trukmės stebėsenos laikotarpiu ilgalaikio poveikio lytinei brandai įrodymų negauta.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems dėl onkologinio susirgimo didesnėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šie reiškiniai paprastai grįžtami, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles interferono alfa dozes labai retais atvejais atsiradavo traukulių.

Prieš įtraukiant atrinktus lėtiniu hepatitu C sergančius pacientus į tyrimus, visiems buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y. pacientams, turintiems 2 ar 3 genotipą) gydymą galima pradėti ir be histologinio patvirtinimo. Prieš pradėdant gydymą apie kepenų biopsijos reikalingumą reikėtų spręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

#### Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos dėl interferono alfa-2b (pvz., dilgėlinė, angioneurozinė edema, bronchospazmas, anafilaksija) yra retos. Jei tokių reakcijų atsiranda gydant PegIntron, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant pradėkite reikiamą gydymą. Gydymo nutraukti nebūtina, jeigu atsiranda trumpalaikis bėrimas.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kaip ir gydant interferonu alfa-2b, rekomenduojama nuolat stebėti suaugusius pacientus, gydomus PegIntron, sergančius staziniu širdies nepakankamumu, patyrusius miokardo infarktą ir/ar turinčius ar turėjusius širdies ritmo sutrikimų. Pacientams, turintiems širdies sutrikimų, rekomenduojama prieš gydymą ir gydymo metu atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (ypač viršskilvelinė) paprastai pasiduoja įprastam gydymui, nors kartais reikia nutraukti gydymą PegIntron. Duomenų apie vaikus ir paauglius, sirgusius širdies liga, nėra.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų ciroze sergantiems pacientams PegIntron didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų. Kaip ir kitais gydymo interferonu atvejais, nutraukite gydymą PegIntron tiems pacientams, kuriems pailgėja krešumo rodikliai, nes tai gali rodyti kepenų dekomensaciją. Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

#### Karščiavimas

Pireksija siejama su į gripą panašiu sindromu, kuris yra dažnas gydant interferonu, todėl svarbu nustatyti ir pašalinti kitas nuolatines pireksijos priežastis.

#### Hidratacija

Pacientams, gydomiems PegIntron, reikia palaikyti atitinkamą hidrataciją, nes kai kuriems pacientams, gydytiems interferonu alfa, buvo hipotenzija dėl skysčių netekties. Gali prireikti subalansuoti skysčius.

#### Pakitimai plaučiuose

Plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, kartais besibaigiantys mirtimi, retai būna pacientams, besigydančiams interferonu alfa. Visiems pacientams, kuriems atsiranda pireksija, kosulys, dispnėja ar kitokie kvėpavimo sutrikimo simptomai, reikia atlikti plaučių rentgenogramą. Jei rentgeno nuotraukoje matyti plaučių infiltratų ar kitų susilpnėjusios plaučių funkcijos įrodymų, pacientą reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, nutraukti gydymą interferonu alfa. Pasirodo, kad šalutiniai reiškiniai, atsiradę plaučiuose, pasibaigia skubiai nutraukus gydymą interferonu alfa ir pradėjus gydyti kortikosteroidais.

#### Autoimuninės ligos

Gydant interferonais alfa gali susidaryti autoantikūnų ar atsirasti autoimuniniai sutrikimai. Rizika padidėja pacientams, turintiems polinkį į autoimuninius sutrikimus. Jei atsiranda autoimuninės ligos simptomai ar požymiai, reikia iš naujo įvertinti interferono terapijos naudos-rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių „Skyd liaukės pakitimai“ ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliuoju uždegiminiu

sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

#### Regos pokyčiai

Gydant interferonais alfa retkarčiais gali atsirasti oftalmologiniai sutrikimai, įskaitant tinklainės hemoragijas, tinklainės eksudatus, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos okliuziją (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams reikia atlikti pradinį akių ištyrimą. Jei pacientas skundžiasi regėjimo aštrumo praradimu ar matymo lauko susiaurėjimu, jam būtina atlikti pilną akių ištyrimą. Gydant PegIntron reikia periodiškai tikrinti regėjimą, ypač pacientams, sergantiems ligomis, galinčiomis sukelti retinopatiją, tokiomis kaip cukrinis diabetas ir hipertenzija. Jei rega blogėja ar atsiranda nauji pakitimai, gali tekti nutraukti gydymą PegIntron.

#### Skyd liaukės pakitimai

Retkarčiais suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydomiems alfa-interferonu, gali sutrikti skyd liaukės funkcija ir prasidėti hipotirozė arba hipertirozė. Apytiksliai 21% vaikų, gydytų PegIntron / ribavirino deriniu, padaugėjo skyd liaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems apytiksliai 2% buvo laikinas sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos. Prieš pradėjant gydymą PegIntron, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skyd liaukės sutrikimas, aptiktas gydymo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Nustatykite TSH kiekį, jei gydymo metu pacientui atsiranda simptomų, kurie gali būti dėl sutrikusios skyd liaukės funkcijos. Jei yra skyd liaukės funkcijos sutrikimų, bet vaistais galima palaikyti normalų TSH kiekį, gydymą PegIntron galima tęsti. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skyd liaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

#### Medžiagų apykaitos sutrikimai

Retai būna hipertrigliceridemija arba jau esančios hipertrigliceridemijos būklės pablogėjimas, kartais net labai didelis. Todėl rekomenduojama pastoviai tikrinti lipidų kiekį kraujyje.

#### HCV ir ŽIV koinfekcija

*Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties akidozė*

Pacientai, koinfektuoti ŽIV ir gydomi labai aktyvia antiretrovirusine terapija (LAART), turi padidintą laktoacidozės atsiradimo riziką. Todėl LAART metu papildomai skirti PegIntron su ribavirinu reikia atsargiai (žr. ribavirino PCS).

*Kepenų dekomensacija HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze*

Koinfektuotiems pacientams, gydomiems LAART ir kuriems yra pažengusi kepenų cirozė, gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Papildomas gydymas vien interferonu alfa ar jo ir ribavirino deriniu gali padidinti riziką šioje pacientų grupėje. Kiti koinfektuotų pacientų pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas didanozinu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfektuotus pacientus, kuriems taikomas antiretrovirusinis (ARV) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti gydymo metu matuojant jų *Child-Pugh* reikšmę. Pacientams, kurių būklė blogėja ir greitai kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti gydymą nuo hepatito ir pakartotinai apsvarstyti ARV gydymo reikalingumą.

*Kraujo sutrikimai HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams*

HCV kartu su ŽIV infekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas peginterferonu alfa-2b, ribavirinu ir LAART, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems PegIntron ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl šio derinio ir zidovudino vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

*Pacientai, kurių CD4 ląstelių kiekis yra mažas*

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV ir ŽIV infekuotiems ligoniams, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/ $\mu$ l, duomenų yra mažai (N = 25). Vadinasi, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.



Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno preparato poveikį ir numatyti galimą sutaptį su PegIntron ir ribavirino toksiniu poveikiu.

#### Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfekuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradėdant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

#### Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems PegIntron ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojanti poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo PegIntron ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

#### Recipientai organų transplantacijai

Gydant hepatitu C sergančius kepenų ar kitų organų recipientus transplantacijai, vieno PegIntron ar kartu su ribavirinu vartojimo saugumas ir efektyvumas nebuvo ištirtas. Pradiniai duomenys parodė, kad gydymas alfa-interferonu gali būti susijęs su inkstų atmetimo reakcijos dažniu. Taip pat yra pranešimas apie kepenų atmetimo reakciją.

#### Kiti

Yra pranešimų, kad alfa-interferonas skatina psoriazės paūmėjimą ar sarkoidozės atsiradimą, todėl pacientams, sergantiems psoriaze ar sarkoidoze, PegIntron rekomenduojama vartoti tik tuomet, kai galima naudoti didesnę už įmanomą žalą.

#### Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydyti PegIntron, visiems pacientams būtina atlikti standartinius hematologinius ir cheminius kraujo bei skydliaukės funkcijos tyrimus. Priimtinos pradinės reikšmės, kuriomis galima būtų vadovautis prieš pradėdant gydyti PegIntron:

- Trombocitai  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofilai  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH turi būti normos ribose

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti po 2 ir 4 gydymo savaitių, vėliau – atitinkamai periodiškai. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Ilgalaikė palaikomoji monoterapija

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad ilgalaikė palaikomoji monoterapija (vidutiniškai 2,5 metų) su interferonu alfa-2b mažomis dozėmis (0,5 mikrogramo/kg per savaitę) kompensuota kepenų ciroze sergantiems pacientams, kuriems negauta atsako į gydymą, apsaugai nuo ligos progresavimo yra neveiksminga. Nustatyta, kad laiko iki pirmojo klinikinio reiškinio (kepenų dekomensacijos, kepenų ląstelių karcinomos, mirties ir (arba) kepenų transplantacijos) atsiradimo statistiškai reikšmingo pokyčio nebuvo, lyginant su anksčiau negydytais pacientais. Todėl PegIntron nevertojamas ilgalaikiai palaikomajai monoterapijai.

#### Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines PegIntron medžiagas

Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius. Šio vaistinio preparato 0,7 ml sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis iš esmės yra „be natrio“.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

##### Telbivudinas

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusia periferinės neuropatijos išsivystymo rizika. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Be to, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to PegIntron kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

##### Metadonas

Lėtiniu hepatitu C sirgusių pacientų, kuriems buvo taikomas pastovus palaikomasis gydymas metadonu ir kurie anksčiau nebuvo gydyti peginterferonu alfa-2b, po 4 savaičių PegIntron 1,5 mikrogramo/kg per savaitę dozės po oda vartojimo, organizme R-metadono AUC (95 % PI apskaičiuota AUC santykio reikšmė 103-128 %) padidėjo maždaug 15 %. Nors šio reiškinio klinikinė svarba nėra žinoma, tokius pacientus būtina stebėti, ar neatsiras padidėjusio sedacijos poveikio požymių bei kvėpavimo slopinimo. Ypač reikia įvertinti riziką pacientams, vartojantiems dideles metadono dozes, nes jiems gali pailgėti QTc intervalas.

#### **Peginterferono alfa-2b poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams**

Galima peginterferono alfa-2b (PegIntron) sąveika su metabolizuojančių fermentų substratais buvo vertinta trimis kartotinių dozių klinikinės farmakologijos tyrimais. Šių klinikinių tyrimų metu kartotinių peginterferono alfa-2b (PegIntron) dozių poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai buvo tiriamas, dalyvaujant hepatitu C sirgusiems tiriamiesiems (1,5 µg per savaitę PegIntron dozė) arba sveikiems savanoriams (1 µg arba 3 µg per savaitę dozės) (4 lentelė). Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp peginterferono alfa 2b (PegIntron) ir tolbutamido, midazolamo ar dapsono nepastebėta. Dėl to peginterferono alfa-2b (PegIntron), skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP3A4 ar N-acetiltransferazė, dozių koreguoti nereikia. Peginterferoną alfa 2b (PegIntron) vartojant kartu su kofeinu ar dezipraminu, ekspozicija kofeinu ir dezipraminu šiek tiek padidėjo. Pacientams vartojant PegIntron kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 arba CYP2D6, nėra tikėtina, kad citochromo P 450 veiklumo sumažėjimo mastas turėtų klinikinį poveikį, išskyrus siaurą terapinį langą turinčius vaistinius preparatus (5 lentelė).

4 lentelė. Peginterferono alfa-2b poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Peginterferono alfa-2b dozė	Tiriamoji populiacija	Geometrinis vidurkių santykis (santykis su arba peginterferono alfa-2b)	
			AUC (90 % PI)	C <sub>max</sub> (90 % PI)
Kofeinas (CYP1A2 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamidas (CYP2C9 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	ND
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	ND

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Peginterferono alfa-2b dozė	Tiriamoji populiacija	Geometrinis vidurkių santykis (santykis su arba be peginterferono alfa-2b)	
			AUC (90 % PI)	C <sub>max</sub> (90 % PI)
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfano hidrobromidas (CYP2D6 ir CYP3A substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	0,96### (0,73; 1,26)	ND
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	ND
Dezipraminas (CYP2D6 substratas)	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolamas (CYP3A4 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,06 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsonas (N-acetiltransferazės substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

# Apskaičiuota pagal šlapimo, surinkto per 48 valandas, tyrimo duomenis

## Apskaičiuota pagal šlapimo, surinkto per 24 valandas, tyrimo duomenis

**5 lentelė Atsargumo priemonės: PegIntron kartu su šiais vaistiniais preparatais reikia skirti atsargiai**

Vaistiniai preparatai	Požymiai, simptomai ir gydymas	Mechanizmas ir rizikos veiksniai
<b>Teofilinas</b>	Teofiliną vartojant kartu su PegIntron gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje. Teofiliną kartu su PegIntron rekomenduojama skirti atsargiai. Skiriant kartu su PegIntron reikia perskaityti teofilino pakuotės lapelį.	Teofilino metabolizmą lėtina slopinamasis PegIntron poveikis CYP1A2.
<b>Tioridazinas</b>	Tioridaziną vartojant kartu su PegIntron gali padidėti tioridazino koncentracija kraujyje. Tioridaziną kartu su PegIntron rekomenduojama skirti atsargiai. Skiriant kartu su PegIntron reikia perskaityti tioridazino pakuotės lapelį.	Tioridazino metabolizmą lėtina slopinamasis PegIntron poveikis CYP2D6.
<b>Teofilinas Indipirinas Varfarinas</b>	Yra pastebėta padidėjusi šių vaistinių preparatų koncentracija kraujyje, kai jie būdavo skiriami kartu su kitais interferono preparatais, todėl juos taip pat skirti reikia atsargiai.	Gali būti slopinamas kitų vaistinių preparatų metabolizmas kepenyse.

<b>Vaistiniai preparatai</b>	<b>Požymiai, simptomai ir gydymas</b>	<b>Mechanizmas ir rizikos veiksniai</b>
<b>Zidovudinas</b>	Vartojant kartu su kitais interferono preparatais gali sustiprėti slopinantis poveikis kaulų čiulpų funkcijai ir paūmėti kraujo ląstelių sumažėjimas, pavyzdžiui, gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius.	Veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau manoma, kad kaulų čiulpus slopina abu vaistiniai preparatai.
<b>Imunitetą slopinanti terapija</b>	Vartojant kartu su kitais interferono preparatais, persodintą organą (inkstą, kaulų čiulpus ir pan.) turintiems pacientams gali susilpnėti imunosupresinės terapijos poveikis.	Reikia turėti omenyje, kad tai gali sužadinti persodinto organo atmetimą.

Kartotinių dozių farmakokinetikos tyrimų metu farmakokinetinės sąveikos tarp PegIntron ir ribavirino nenustatyta.

#### HCV ir ŽIV koinfekcija

##### ***Nukleozidų analogai***

Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai tiriant, ribavirinas padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas galėtų padidinti pieno rūgšties acidozės tūriausukelia purino nukleozidų analogai (pvz., didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Kartu skirti ribaviriną ir didanoziną nerekomenduojama. Nustatyta toksinio poveikio mitochondrijoms, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. ribavirino PCS).

Taikant ŽIV gydymo ribavirinu schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta anemijos pablogėjimo atvejų, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, ribavirino ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybę. Tai ypač svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moteris, vyrų ir moterų kontracepcija

PegIntron rekomenduojama gydyti tik tas vaisingo amžiaus moteris, kurios gydymo metu naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones.

##### *Derinys su ribavirinu*

Vartojant PegIntron kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms, reikia išskirti ir atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Vaisingo amžiaus moteris gydymo metu ir 4 mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pacientai vyrai arba jų partnerės gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. ribavirino PCS).

##### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie interferono alfa-2b vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Įrodyta, kad interferonas alfa-2b sukelia abortus primatams. Panašu, kad PegIntron taip pat gali turėti tokį poveikį.

Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėštumo metu PegIntron vartoti galima tik tuomet, jei galima nauda persveria galimą pavojų vaisiui.

##### *Derinys su ribavirinu*

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkius apsigimimus, todėl nėščias moteris gydyti ribovirinu draudžiama.

#### Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradėdant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie galimą toksinį gydymo PegIntron poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams, kurie jaučia nuovargį, mieguistumą ar sutrikimą gydymo PegIntron metu, patariam vengti vairavimo bei darbo su mechanizmais.

### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

#### Suaugusieji

##### *Triterapija*

Žiūrėkite bocepreviro PCS.

##### *Biterapija ir monoterapija*

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu PegIntron kartu su ribavirinu vartojusiems suaugusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, atsiradusios daugiau kaip pusei tyrime dalyvavusių ligonių, buvo nuovargis, galvos skausmas ir reakcija injekcijos vietoje. Kitos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos daugiau kaip 25 % ligonių, buvo pykinimas, šaltkrėtis, nemiga, anemija, pireksija, mialgija, astenija, skausmas, alopecija, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas, depresija, bėrimas ir irzlumas. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos paprastai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo ir buvo kontroliuojamos nekeičiant dozės bei nenutraukiant gydymo. Pacientams, vartojusiems vien PegIntron, nuovargis, alopecija, niežulys, pykinimas, anoreksija, kūno svorio mažėjimas, irzlumas ir nemiga atsiradę pastebimai rečiau nei ligoniams, kuriems taikytas gydymas deriniu (žr. 6 lentelę).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos suaugusiems pacientams, gydytiems peginterferonu alfa-2b, įskaitant gydytus PegIntron monoterapija arba PegIntron / ribavirino deriniu klinikinių tyrimų metu bei vaistui esant rinkoje. Šios reakcijos išvardytos 6 lentelėje, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnumą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retos ( $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retos ( $< 1/10\,000$ ) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

*Kiekvienoje atžymtoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.*

**6 lentelė** Klinikinių bei poregistracinių saugumo tyrimų metu suaugusiems pacientams, gydytiems peginterferonu alfa-2b, įskaitant PegIntron monoterapiją ar gydymą PegIntron ir ribavirino deriniu, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Virusinė infekcija*, faringitas*
Dažni	Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelių infekcija, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, paprastoji pūslelinė, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas
Nedažni	Injekcijos vietos infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnis nežinomas	Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Anemija, neutropenija

Dažni	Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Labai reti	Aplazinė anemija
Dažnis nežinomas	Grynoji eritrocitų aplazija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėjęs jautrumas vaistui
Reti	Sarkoidozė
Dažnis nežinomas	Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema, anafilaksija ir anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura, sisteminė raudonoji vilkligė
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	Hipotirozė, hipertiroidizmas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Hipokalcemija, hiperurikemija, dehidracija, padidėjęs apetitas
Nedažni	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija
Reti	Diabetinė ketoacidozė
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Depresija, nerimas*, emocinis labilumas, gebėjimo susikaupti pablogėjimas, nemiga
Dažni	Agresija, sujaudinimas, pyktis, nuotaikos pakitimas, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimas, lytinio potraukio sumažėjimas, apatija, nenormalūs sapnai, verkimas
Nedažni	Savižudybė, bandymas susižudyti, mintys apie savižudybę, psichozė, haliucinacijos, panikos priepuolis
Reti	Bipoliniai sutrikimai
Dažnis nežinomas	Mintys apie žmogžudystę, manija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas
Dažni	Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, konfuzija, neuralgija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, hipertonią, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio pojūčio sutrikimas
Nedažni	Neuropatija, periferinė neuropatija
Reti	Konvulsijos
Labai reti	Cerebrovaskulinis kraujavimas, cerebrovaskulinė išemija, encefalopatija
Dažnis nežinomas	Veido paralyžius, mononeuropatijos
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažni	Regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, fotofobija, konjunktyvitas, akių sudirginimas, ašarų liaukų sutrikimas, akies skausmas, akių sausumas
Nedažni	Tinklainės eksudatai
Reti	Regėjimo aštrumo ar akipločio sumažėjimas, tinklainės kraujavimas, retinopatija, tinklainės arterijos okliuzija, tinklainės venos okliuzija, regos nervo uždegimas, regos nervo disko edema, geltonosios dėmės edema
Dažnis nežinomas	Serozinė tinklainės atšoka
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Klausos pablogėjimas ar netekimas, spengimas ausyse, <i>vertigo</i>

Nedažni	Ausų skausmas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Palpitacija, tachikardija
Nedažni	Miokardo infarktas
Reti	Stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, aritmija, perikarditas
Labai reti	Širdies išemija
Dažnis nežinomas	Skystis perikardo ertmėje
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni	Sumažėjęs kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą
Reti	Vaskulitas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Dispneja*, kosulys*
Dažni	Disfonija, kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, kvėpavimo trakto kongestija, nosies gleivinės patinimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, ryklės ir gerklų skausmas
Labai reti	Intersticinė plaučių liga
Dažnis nežinomas	Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Vėmimas*, pykinimas, pilvo skausmas, viduriavimas, burnos džiūvimas*
Dažni	Dispepsija, gastroezofaginio refliukso liga, stomatitas, burnos išopėjimas, liežuvio skausmas, dantų kraujavimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, hemorojus, cheilitas, pilvo išpūtimas, gingivitas, glositas, dantų sutrikimas
Nedažni	Pankreatitas, burnos skausmas
Reti	Išeminis kolitas
Labai reti	Opinis kolitas
Dažnis nežinomas	Nežalio pigmentacija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lašelių sutrikimai</b>	
Dažni	Hiperbilirubinemija, hepatomegalija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alopecija, niežulys*, odos sausumas*, išbėrimas*
Dažni	Psoriazė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis išbėrimas, dermatitas, eriteminis išbėrimas, egzema, naktinis prakaitavimas, padidėjęs prakaitavimas, spuogai, furunkulai, eritema, dilgėlinė, plaukų tekstūros nenormalumas, nagų sutrikimas
Dažni	Odos sarkoidozė
Labai reti	Stevens-Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, kaulų ir raumenų skausmas
Dažni	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, skausmas galūnėse
Nedažni	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas
Reti	Rabdomiolizė, miozitas, reumatoidinis artritas

<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Dažnas šlapinimasis, poliurija, nenormalus šlapimas
Reti	Inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkcijos nepakankamumas
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Dažni	Amenorėja, krūtų skausmas, menoragija, menstruacijų sutrikimas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas, lytinės funkcijos sutrikimas, prostatitas, erekcijos disfunkcija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Injekcijos vietos reakcija*, injekcijos vietos uždegimas, nuovargis, astenija, dirglumas, šaltkrėtis, pireksija, į gripą panašus ligas, skausmas
Dažni	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, injekcijos vietos skausmas, bendras negalavimas, veido edema, periferinė edema, nenormalumo pojūtis, troškulys
Reti	Injekcijos vietos nekrozė
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažni	Sumažėjusi kūno masė

\*Šios nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu vien PegIntron vartojusiems pacientams pasireiškė dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ).

# Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų suaugusiems apibūdinimas

Dažniausiai neutropenija ir trombocitopenija buvo nesunki (1 ir 2 laipsnio pagal PSO skalę). Buvo keli stipresnės neutropenijos atvejai pacientams, gydytiems rekomenduojamomis PegIntron ir ribavirino dozėmis (3 laipsnio pagal PSO skalę – 30 iš 186 (21 %) ir 4 laipsnio pagal PSO skalę – 13 iš 186 (7 %)).

Klinikiniame tyrime maždaug 1,2 % pacientų, gydytų PegIntron arba interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, pranešė apie gyvybei pavojingus psichikos sutrikimus gydymo metu. Tie sutrikimai buvo mintys apie savižudybę ir bandymas nusizudyti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemoje (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus interferono alfa vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusių ligoniams pasitaikė retai.

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Gydant alfa-interferonais pranešama apie retai pasitaikančius oftalmologinius pažeidimus - retinopatijas (įskaitant ir geltonosios dėmės edemą), tinklainės hemoragijas, tinklainės arterijų ir venų okliuziją, tinklainės eksudatus, sumažėjusį regėjimo aštrumą ar susiaurėjusį akiplotį, regos nervo uždegimą ir regos nervo disko edemą (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta, kad vartojantiems alfa-interferonus atsiranda įvairūs autoimuniniai ir dėl imuninės sistemos sutrikimo atsiradę pažeidimai, tokie kaip skydliaukės pažeidimai, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas (naujas ar pasunkėjęs), idiopatinė ir trombozinė trombocitopeninė purpura, vaskulitas, neuropatijos, įskaitant mononeuropatijas ir *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromą (žr. 4.4 skyrių).



### HCV ir ŽIV koinfektuoti pacientai

#### Saugumo duomenų santrauka

Tyrimų metu HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, buvo pastebėtas dar ir kitoks nepageidaujamas poveikis (jo nepastebėta pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurio dažnis buvo > 5 %: burnos kandidozė (14 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gamaglutamiltransferazės kiekio padidėjimas (9 %), nugaros skausmas (5 %), amilazės kiekio padidėjimas kraujyje (6 %), pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (5 %), citolizinis hepatitas (6 %), lipazės kiekio padidėjimas (6 %) ir galūnių skausmas (6 %).

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Toksinis poveikis mitochondrijoms

Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) gydytiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie nuo HCV infekcijos vartojo ribavirino, buvo toksinio poveikio mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozės atvejų (žr. 4.4 skyrių).

##### HCV ir ŽIV infekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys

Nors HCV ir kartu ŽIV infekuotiems ligoniams toksinis poveikis kraujodarai (neutropenija, trombocitopenija ir anemija) pasireiškė dažniau, jiems dažniausiai užtekdavo pakeisti dozę, o gydymą prieš laiką reikėdavo nutraukti retai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems PegIntron ir kartu ribavirinu, kraujo sutrikimų atsirado dažniau negu gydytiems interferonu alfa-2b ir kartu ribavirinu. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) PegIntron ir kartu ribavirino gydytų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm<sup>3</sup> ir 4 % (8/194) ligonių trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50 000/mm<sup>3</sup>. 12 % (23/194) PegIntron ir ribavirino deriniu gydytų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

##### CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas

Gydymas PegIntron ir ribavirino deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau be procentinės CD4+ ląstelių dalies sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekis atsistatė. Gydymas PegIntron ir ribavirino deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba stebėjimo metu neturėjo. Koinfektuotiems pacientams, kurių organizme CD4+ ląstelių yra < 200 /μl, saugumo duomenų yra mažai (N = 25) (žr. 4.4 skyrių).

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno preparato poveikį ir numatyti galimą sutaptį su PegIntron ir ribavirino derinio toksiniu poveikiu.

### Vaikų populiacija

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi PegIntron ir ribavirino deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir kūno masės netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams yra panašus į suaugusiuosius, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas vaikams ir paaugliams, – augimo slopinimas. Gydant PegIntron ir ribavirino deriniu iki 48 savaičių buvo stebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu kūno masės netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis kūno masės bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 procentilių ir 8 procentiliai) ir augimo greitis buvo slopinamas (< 3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis kūno masės ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis < 3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti devyniasdešimt keturi iš 107 tiriamųjų. Poveikiai augimui buvo mažesni 24 savaites gydytiems tiriamiesiems, nei gydytiems 48 savaites. Nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilė sumažėjo 1,3

procentilės, o gydytų 48 savaites – 9,0 procentilės. Dvidešimt keturių procentų tiriamųjų (11 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 40 % tiriamųjų (19 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 15 procentilių, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusia procentile. Buvo pastebėta, kad vienuolikai procentų tiriamųjų (5 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 13 % tiriamųjų (6 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 30 procentilių, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusia procentile. Kūno masės pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,3 ir 5,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. KMI pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,8 ir 7,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems.

Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikės stebėsenos metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinę brandą. Ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, lyginant su bendrąja populiacija, stebėtas gydymo fazės metu, 48 savaites gydytiems vaikams visiškai neatsitatė iki pat ilgalaikės stebėsenos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Šio klinikinio tyrimo gydymo fazės metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos visiems tiriamiesiems buvo karščiavimas (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (36 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos. Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107), ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje gydymo metu pasireiškusios svarbios nepageidaujamos reakcijos buvo nervingumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija / prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotirozė (3 %). 15 pacientams buvo paskirtas hipotirozės / padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

#### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

Apie toliau nurodytas su gydymu susijusias nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta tyrimo su vaikais ir paaugliais, gydytais PegIntron ir ribavirino deriniu, metu. Šios nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 7 lentelėje, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnumą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retos ( $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retos ( $< 1/10\ 000$ ) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**7 lentelė. Klinikinio tyrimo su vaikais ir paaugliais, gydytais PegIntron ir ribavirino deriniu, metu labai dažnai, dažnai ir nedažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos**

<b>Infekcijos ir infekcijos</b>	
Dažni	Grybelinė infekcija, gripas, burnos pūslelinė, vidurinės ausies uždegimas, streptokokinis faringitas, nosiaryklės uždegimas, sinusitas
Nedažni	Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, <i>herpes zoster</i> , celiulitas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anemija, leukopenija, neutropenija
Dažni	Trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	Hipotirozė
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Mintys apie savižudybę <sup>§</sup> , bandymas nusižudyti <sup>§</sup> , depresija, agresija, emocinės reakcijos labilumas, pyktis, ažitacija, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, nemiga

Nedažni	Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmariški sapnai
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas
Dažni	Skonio pojūčio pakitimas, sinkopė, dėmesio sutrikimas, mieguistumas, prasta miego kokybė
Nedažni	Neuralgija, letargija, parestezija, hipestezija, psichomotorinis hiperaktyvumas, tremoras
<b>Akių sutrikimas</b>	
Dažni	Akių skausmas
Nedažni	Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neryškus matymas, šviesos baimė
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Palpitacijos, tachikardija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas
Nedažni	Hipotenzija, blyškumas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Dažni	Kosulys, kraujavimas iš nosies, ryklės ir gerklų skausmas
Nedažni	Švokštimas, diskomfortas nosyje, sinorėja
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, pykinimas
Dažni	Viduriavimas, aftinis stomatitas, cheilozė, burnos opelės, diskomfortas skrandyje, burnos skausmas
Nedažni	Dispepsija, gingivitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Hepatomegalija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Atopėja, sausa oda
Dažni	Niežėjimas, bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, aknė, eritema
Nedažni	Autrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, odos lupimasis, pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos spalvos pokytis
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Mialgija, artralgija
Dažni	Kaulų ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse, nugaros skausmas
Nedažni	Raumenų kontraktūra, raumenų trūkčiojimas
<b>Inkstų išskyrimo takų sutrikimai</b>	
Nedažni	Proteinurija
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Nedažni	Moterys: dismenorėja
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Injekcijos vietos eritema, nuovargis, pireksija, sustingimas, į gripą panaši liga, astenija, skausmas, negalavimas, dirglumas
Dažni	Injekcijos vietos reakcija, injekcijos vietos niežėjimas, injekcijos vietos bėrimas, injekcijos vietos sausumas, injekcijos vietos skausmas, šalčio pojūtis
Nedažni	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, veido skausmas
<b>Tyrimai</b>	

Labai dažni	Augimo tempo sulėtėjimas (tam tikram amžiui būdingo ūgio ir (arba) kūno masės sumažėjimas)
Dažni	Skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, tireoglobulino kiekio padidėjimas
Nedažni	Skyd liaukės antikūnų atsiradimas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	
Nedažni	Kontūzija

<sup>8</sup>Interferono alfa savo sudėtyje turinčių vaistinių preparatų klasės poveikis, pastebėtas suaugusiesiems ir vaikams taikant standartinį gydymą interferonu. PegIntron poveikis stebėtas suaugusiems pacientams.

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų vaikams ir paaugliams apibūdinimas*

Klinikinio tyrimo su PegIntron / ribavirinu metu dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu kai kuriems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Pastebėta atveju, kai paskirtos dozės buvo viršijamos iki 10,5 karto. Didžiausia vieną parą vartota paros dozė buvo 1 200 mikrogramų. Apibendrinus, PegIntron perdozavimo metu nepageidaujamas poveikis atitiko žinomus vaisto saugumo duomenis, tačiau galėjo būti sunkesnis. Standartiniai metodai vaistinio preparato pašalinimui pagreitinti, pvz., dializė, nebuvo veiksmingi. Specifinio priešnuodžio nuo PegIntron nėra, perdozavimo atveju rekomenduojama taikyti simptominį gydymą ir atidžiai stebėti pacientą. Esant galimybei, vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams patariama kreiptis į Apsinuodijimų kontrolės ir informacijos liniją (AKIB).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, interferonai, ATC kodas: L03AB10.

Rekombinantinis interferonas alfa-2b yra kovalentiškai sujungtas su monometoksipolietilenglikoliu, kai vidutiniškai 1 polimero molis pakeičiamas baltymo moliu. Vidutinė molekulinė masė apytiksliai yra 31 000 daltonų, iš kurių baltymo dalis sudaro apie 19 300 daltonų.

#### Vaistinio mechanizmas

Tyrimai atlikti *in vivo* ir *in vitro* rodo, kad biologinį PegIntron aktyvumą apsprendžia interferono alfa-2b sudėtinė dalis.

Interferonų aktyvumas ląstelėms pasireiškia tuomet, kai jie rišasi su specifiniais membranos receptoriais, esančiais ląstelės paviršiuje. Tyrimai su kitais interferonais parodė, kad jie pasižymi rūšiniu specifiškumu. Vis dėlto manoma, kad tam tikros primatų rūšys, pvz., Rėzus beždžionės yra jautrios farmakodinaminei žmogaus 1 tipo interferonų stimuliacijai.

Prisijungę prie ląstelės membranos, interferonai skatina daugelį sudėtingų viduląstelinių reiškinų, taip pat sužadina tam tikrus fermentus. Manoma, kad nuo šio proceso, arba bent jau jo dalies, priklauso įvairūs ląstelių atsakas į interferoną, įskaitant viruso replikacijos slopinimą virusu infekuotose

ląstelėse, ląstelių dalijimosi slopinimą ir tokias imunomoduliacines savybes, kaip makrofagų fagocitinio aktyvumo skatinimas bei specifinio limfocitų citotoksiškumo ląstelėms-taikiniams didinimas. Bet kuri iš šių savybių gali būti svarbi terapiniam interferonų poveikiui.

Rekombinantinis interferonas alfa-2b taip pat slopina virusų replikaciją *in vivo* ir *in vitro*. Nors tikslus rekombinantinio interferono alfa-2b priešvirusinio veikimo mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad jis turi įtakos šeimininko ląstelių metabolizmui. Tokiu būdu stabdoma viruso replikacija, o jei ji vis tik vyksta, likę virionų pirmtakai negali palikti ląstelės.

#### Farmakodinaminis poveikis

PegIntron farmakodinamika buvo tiriama su sveikais savanoriais, didinant vienkartinę dozę ir tiriant burnos temperatūros, funkcinį baltymų, tokių kaip kraujo serumo neopterinas ir 2'5'-oligoadenilatsintetazė (2'5'-OAS), koncentracijos pokyčius ir leukocitų bei neutrofilų kiekius. Asmenims, gavusiems PegIntron, buvo stebėtas nedidelis, nuo dozės priklausantis, kūno temperatūros pakilimas. Sušvirkštus vienkartinės PegIntron dozes nuo 0,25 iki 2,0 mikrogramų/kg kūno masės per savaitę, serumo neopterinio koncentracija didėjo priklausomai nuo dozės. Ketvirtosios savaitės pabaigoje neutrofilų ir leukocitų kiekio sumažėjimas priklausė nuo PegIntron dozės.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas – suaugusieji

*Triterapija PegIntron, ribavirinu ir bocepreviru*  
Žiūrėkite bocepreviru PCS.

#### *Monoterapija PegIntron bei biterapija PegIntron ir ribavirinu*

##### Anksčiau negydyti pacientai

Buvo atlikti du kertiniai tyrimai. Vienas (C/I97-010) – PegIntron monoterapija, kitas (C/I98-580) – PegIntron ir ribavirino derinys. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu C, kuri patvirtino teigiami HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) rezultatai (> 30 TV/ml), kepenų biopsija, kurios metu histologiškai buvo patvirtinta lėtinio hepatito diagnozė, nebuvo kitų lėtinio hepatito priežasčių bei buvo pakitęs kraujo serumo ALT.

Tyrimė, kai buvo gydoma tik PegIntron, iš viso dalyvavo 916 anksčiau negydytų pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, kuriems buvo skiriama PegIntron (0,5 mikrogramo/kg, 1,0 mikrogramas/kg ir 1,5 mikrogramo/kg per savaitę) vienerius mėnesius, po to tiriamieji buvo stebimi šešis mėnesius. Be to, 303 pacientai buvo gydomi interferonu alfa-2b (3 milijonai TV [mln. TV] tris kartus per savaitę), kaip palyginamuoju vaistu. Šie tyrimai parodė, kad gydymas PegIntron buvo sėkmingesnis nei gydymas interferonu alfa-2b (**8 lentelė**).

Tyrimė, kai buvo skiriama PegIntron ir ribavirino kombinacija, 1 530 anksčiau negydytų pacientų buvo gydomi vienerius mėnesius, taikant vieną iš šių schemų:

- PegIntron (1,5 mikrogramo/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg per dieną), (n = 511);
- PegIntron (0,5 mikrogramo/kg per savaitę vieną mėnesį, po to – 0,5 mikrogramo/kg per savaitę 11 mėnesių) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg per dieną), (n = 514);
- Interferonas alfa-2b (3 mln. TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg per dieną), (n = 505).

Šiame tyrimė gydymas PegIntron (1,5 mikrogramo/kg per savaitę) ir ribavirino deriniu buvo žymiai efektyvesnis nei gydymas interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu (**8 lentelė**), ypač pacientams, kurie buvo užsikrėtę 1 genotipo virusais (**9 lentelė**). Stabilus atsakas buvo vertinamas pagal atsaką, praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Žinoma, kad HCV genotipas bei pradinis viruso kiekis yra prognostiniai faktoriai, nuo kurių priklauso atsako rodikliai. Vis dėlto šiame tyrimė buvo parodyta, kad atsako rodikliai taip pat priklauso nuo ribavirino, vartojamo kartu su PegIntron arba interferonu alfa-2b, dozės. Tie pacientai, kuriems buvo skirta > 10,6 mg/kg ribavirino (800 mg dozė vidutiniam 75 kg kūno masės pacientui), nepriklausomai nuo viruso genotipo bei jo pradinio kiekio, žymiai geriau reagavo į gydymą, lyginant su pacientais, kuriems buvo skirta ≤ 10,6 mg/kg ribavirino (**9 lentelė**), o ligonių, gavusių > 13,2 mg/kg ribavirino, atsako rodikliai buvo dar aukštesni.

**8 lentelė. Stabilus virusinis atsakas (% HCV neigiami pacientai)**

Gydymo schema	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirinas		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Pacientų skaičius	304	297	315	303	511	514	505
Atsakas gydymo pabaigoje	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Stabilus atsakas	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramo/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramo/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramo/kg

I Interferonas alfa-2b 3 mln.TV

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramo/kg) + ribavirinas (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 mikrogramo/kg – 0,5 mikrogramo/kg) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg)

I/R Interferonas alfa-2b (3 mln.TV) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg)

\* p < 0,001 P 1,5 lyginant su I

\*\* p = 0,0143 P 1,5/R lyginant su I/R

**9 lentelė. Stabilus atsako rodmenys gydant PegIntron + ribavirinu (pagal ribavirino dozę, genotipą ir viruso koncentraciją)**

HCV genotipas	Ribavirino dozė (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipai	Visa	55 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	52 %	41 %	27 %
	> 10,6	51 %	48 %	47 %
1 genotipas	Visa	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1 genotipas ≤ 600 000 TV/ml	Visa	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1 genotipas > 600 000 TV/ml	Visa	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	Visa	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramų/kg) + ribavirinas (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 mikrogramų/kg – 0,5 mikrogramų/kg) + ribavirinas (1 000 mg/1 200 mg)

I/R Interferonas alfa-2b (3 mln.TV) + ribavirinas (1 000 mg/1 200 mg)

Tyrime kai buvo gydoma vien tik PegIntron, gyvenimo kokybė buvo žymiai mažiau paveikta, vartojant 0,5 mikrogramo/kg PegIntron, negu vartojant arba 1,0 mikrogramą/kg PegIntron kartą per savaitę arba 3 mln. TV interferono alfa-2b tris kartus per savaitę.

Atskiro tyrimo metu 224 pacientai, infekuoti 2 ar 3 genotipo virusu, gavo PegIntron 1,5 mikrogramo/kg po oda, kartą per savaitę, kartu su 800 mg – 1 400 mg ribavirino per burną 6 mėnesius (skaičiuojant pagal kūno masę; tik trys pacientai, sveriantys > 105 kg, gavo 1 400 mg dozę) (10 lentelė). Dvidešimt keturi procentai turėjo laiptinę fibrozę ar cirozę (3/4 pagal Knodell).

**10 lentelė. Virusinis atsakas pabaigus gydymą, stabilus virusinis atsakas ir recidyvas pagal HCV genotipą ir viruso koncentraciją\***

	PegIntron 1,5 µg/kg kartą per savaitę ir ribavirino 800 mg – 1 400 mg per parą		
	Atsakas pabaigus gydymą	Stabilus virusinis atsakas	Recidyvas
Visi tiriamieji	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 genotipas	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 TV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 TV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3 genotipas	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/164)
≤ 600 000 TV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 TV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	22 % (17/75)

\* Stabilus virusinis atsakas buvo nustatomas bet kuriam asmeniui, kurio HCV-RNR buvo neišmatuojama 12 savaitę po gydymo ir kuriam nebuvo gauta duomenų 24 savaitę po gydymo. Bet kuris asmuo, kuriam nebuvo gauta duomenų 12 savaitę po gydymo lango laikotarpiu ir vėliau, buvo laikomas kaip nesureagavęs į gydymą 24 savaitę.

Šio tyrimo metu 6 mėnesius trukęs gydymas buvo geriau toleruojamas nei vienerius metus trunkantis gydymas pagrindiniame derinio tyrime; gydymą nutraukė 5 % tiriamųjų, lyginant su 14 %, dozė reikėjo keisti 18 % tiriamųjų, lyginant su 49 % pagrindiniame tyrime.

Nepalyginamajame tyrime dalyvavę 235 pacientai, infekuoti 1 genotipu ir su maža viremija (< 600 000 TV/ml), gavo PegIntron po 1,5 mikrogramo/kg po oda vieną kartą per savaitę derinyje su pagal kūno masę skiriamu ribavirinu. Po 24 savaitių po gydymo stabilaus atsako dažnis buvo 50 %. Keturiasdešimt vienam procentui asmenų (97/235) 4-ąją gydymo savaitę ir 24-ąją gydymo savaitę HCV-RNR plazmoje nebuvo aptinkama. Šiame pogrupyje buvo stebėtas 92 % (89/97) stabilaus virusinio atsako dažnis. Šio pacientų pogrupio didesnis stabilaus atsako dažnis buvo nustatytas taikant išankstinę analizę (n = 49) ir vėliau patvirtintas (n = 48).

Neišsamūs istorinės patirties duomenys parodo, kad 48 savaitių trukmės gydymas gali būti siejamas su didesniu stabilaus atsako dažniu (11/11) ir mažesne recidyvo rizika (0/11, lyginant su 7/96 po 24 gydymo savaitių).

Didelio randomizuoto tyrimo metu buvo lyginamas 48 savaitių trukmės gydymo kurso saugumas ir veiksmingumas 3 070 anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo viruso sukeltu lėtiniu hepatitu C. Jiems buvo skiriami 2 gydymo PegIntron / ribavirino deriniu režimai [1,5 mikrogramo/kg ir 1 mikrogramo/kg PegIntron po oda kartą per savaitę kartu su ribavirinu, kurio per burną vartojama 800 mg - 1 400 mg per parą (dozė dalinama į dvi dalis)] ir 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a, vartojamo kartą per savaitę po oda, kartu su ribavirinu, kurio per burną vartojama 1 000 mg – 1 200 mg per parą (dozė dalinama į dvi dalis). Atsakas į gydymą buvo vertinamas pagal stabilų virusinį atsaką (SVA), kuris pasireiškia, kai 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkama (žr. 10 lentelę).

**11 lentelė. Virusinis atsakas 12-ąją gydymo savaitę, pabaigus gydymą, atkryčių skaičius\* ir stabilus virusinis atsakas (SVA)**

Gydymo grupė	Pacientų skaičius (%)		
	1,5 µg/kg PegIntron ir ribavirinas	1 µg /kg PegIntron ir ribavirinas	180 µg peginterferonas alfa-2a ir ribavirinas
12-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)

Atsakas pabaigus gydymą	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Atkrytis	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Stabilus virusinis atsakas (SVA)	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVA pacientams, kuriems 12-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (HCV-RNR analizės rezultatas, kai žemutinė aptinkamumo riba yra 27 TV/ml.

Ankstyvo virusinio atsako stoka iki 12-osios gydymo savaitės (HCV-RNR aptinkama, kurios sumažėjimas nuo gydymo pradžios yra  $< 2 \log_{10}$ ) buvo gydymo nutraukimo kriterijus.

Visose trijose gydymo grupėse stabilaus virusinio atsako atvejų skaičius buvo panašus.

Afroamerikiečių kilmės pacientus (jiems yra blogas HCV išgydymo prognostinis faktorius) gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo dažnesnis, nei gydant 1 mikrogramo/kg PegIntron doze. Gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo retesnis pacientams, sergantiems kepenų ciroze, pacientams, kurių ALT kiekis normalus, pacientams, kurių viremija gydymo pradžioje buvo  $> 600\,000$  TV/ml, bei pacientams, vyresniems kaip 40 metų. Europidams stabilus virusinis atsakas pasireiškė dažniau nei afroamerikiečiams. 24 % pacientų, kuriems gydymo pabaigoje HCV-RNR buvo neaptinkama, pasireiškė atkrytis.

*Stabilus virusinio atsako numatymas – anksčiau negydyti pacientai.* Virusinis atsakas 12 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 2-log arba neaptinkama HCV-RNR. Virusinis atsakas 4-ąją gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 1-log arba neaptinkama HCV-RNR. Pagal šiuos laikotarpius (4 ir 12 gydymo savaitės) galima prognozuoti stabilų virusinį atsaką (12 lentelė).

**12 lentelė. Virusinio atsako prognozinė vertė gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir 800 mg – 1 400 mg ribavirino deriniu**

	Neigiama		Neigiama prognozinė vertė	Teigiama		
	Nėra atsako į gydymą	Nėra stabilus virusinis atsakas		Atsakas į gydymą	Nėra stabilus virusinio atsako	Teigiama prognozinė vertė
<b>1 genotipas*</b>						
<b>Iki 4 savaitės *** (n = 950)</b>						
HCV-RNR neigiamas	83	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNR neigiamas arba viremijos sumažėjimas $\geq 1 \log$	228	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Iki 12-osios savaitės *** (n = 915)</b>						
HCV-RNR neigiamas	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RNR neigiamas arba viremijos sumažėjimas $\geq 2 \log$	206	205	N/A <sup>†</sup>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>2 / 3 genotipas**</b>						
<b>Iki 12-osios</b>						



<b>savaitės (n = 215)</b>						
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* 1 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 48 savaites

\*\* 2 / 3 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 24 savaites

\*\*\* Pateikti rezultatai yra iš vieno laiko momento. Pacientams galėjo būti nepateiktas arba skirtingas rezultatas 4-ąją arba 12-ąją savaitę.

† Protokole buvo naudojami šie kriterijai: jei 12-ąją savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios < 2 log<sub>10</sub>, gydymas buvo nutraukiamas. Jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios ≥ 2 log<sub>10</sub>, HCV-RNR tyrimas atliekamas 24-ąją savaitę, ir, jei tada teigiama – gydymas nutraukiamas.

Pacientų, gydytų PegIntron monoterapija, stabilaus atsako neigiama prognozinė vertė buvo 81 %.

### HCV ir ŽIV koinfekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atlikto gydymo duomenys pateikti **13 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi PegIntron (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą).

Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi PegIntron (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizmų viremija buvo < 800 000 TV/ml (*Amplacor*). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

**13 lentelė. HCV ir ŽIV koinfekuočių pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo PegIntron ir ribavirinu**

	Tyrimas 1 <sup>1</sup>			Tyrimas 2 <sup>2</sup>		
	PegIntron (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg per parą)	Interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg per parą)	P reikšmė <sup>a</sup>	PegIntron (100 µg arba 150 <sup>c</sup> µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg per parą) <sup>d</sup>	Interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg per parą) <sup>d</sup>	P reikšmė <sup>b</sup>
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų;

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochram-Mantel Haenzel Chi square* testą

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 mikrogramų per savaitę PegIntron, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 mikrogramų per savaitę PegIntron.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 kg – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg

sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

<sup>1</sup> Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAAMA 2004; 292 (23); 2839-2848

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

*Histologinis atsakas.* Atliekant Tyrimą 1, prieš gydymą ir po jo 210 pacientų iš 412 tiriamųjų (51 %) buvo padaryta kepenų biopsija. Pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, sumažėjo *Metavir* rodmuo ir *Ishak* laipsnis. Į gydymą reagavusiems pacientams šis sumažėjimas buvo reikšmingas (*Metavir*: - 0,3, *Ishak*: - 1,2), į gydymą nereagavusiems – stabilus (*Metavir*: - 0,1, *Ishak*: - 0,2). Maždaug trečdalis nuolat į gydymą reagavusių pacientų būklė palengvėjo ir nė vienas ji nepasunkėjo. Šio tyrimo metu fibrozė nesumažėjo. Pacientams, infekuotiems 3 genotipo HCV, reikšmingai palengvėjo riebalinė kepenų distrofija.

Pakartotinis gydymas PegIntron ir ribavirinu, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

Tyrimo, kuriame nebuvo lyginamosios grupės, metu 2 293 pacientai, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia fibroze ir kuriems ankstesnis gydymas interferono alfa ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, buvo iš naujo gydomi PegIntron (kartą per savaitę po oda leista 1,5 mikrogramo/kg kūno svorio dozė) ir kartu ribavirino (jo dozė nustatyta pagal kūno svorį). Ankstesnis gydymas buvo laikomas nesėkmingu, jei pasireiškė atkrytis arba jei ligoniai į gydymą nereagavo. HCV-RNR tyrimas, atliktas po mažiausiai 12 gydymo savaitių, buvo teigiamas (nustatyta, kad HCV-RNR yra).

Pacientai, kuriems HCV-RNR nebuvo aptiktas 12-ą gydymo savaitę, toliau buvo gydomi 48 savaites ir, pabaigus gydymą, buvo stebimi 24 savaites. Atsakas dvyliką savaitę buvo nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas po 12 savaitių gydymo. Stabilus virusinis atsakas yra nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas 24 savaitę po gydymo (14 lentelė).

**14 lentelė. Atsako į pakartotinį gydymą dažnis, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas**

	Pacientai, kuriems HCV-RNR neaptinkamas 12 gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai				Bendra populiacija*
	Interferonas alfa ir ribavirinas		Peginterferonas alfa ir ribavirinas		
	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	
Bendrai	38,6 (547/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Ankstesnis atsakas					
Atkrytis	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
1/4 genotipas	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2/3 genotipas	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
RN	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 (188/1 385) 11,2; 15,9
1/4 genotipas	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1

2/3 genotipas	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
Genotipas					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrozės skalės įvertinimas					
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 (91/313) 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	27,9 (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
Pradinis virusų kiekis kraujyje					
Didelis virusų kiekis kraujyje (> 600 000 TV/ 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 (239/1 441) 14,1; 19,1
Mažas virusų kiekis kraujyje (≤ 600 000 TV/ 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

RN: Reakcijos (atsako į gydymą) nebuvimas nustatytas, jei HCV-RNR nustatymo serume ar plazmoje tyrimas po mažiausiai 12 gydymo savaičių būna teigiamas.

HCV-RNR plazmoje tiriama centrinėje laboratorijoje, naudojant tyrimais paremtą kiekybinį polimerazės grandinės reakcijos tyrimą.

\*Į numatytą gydyti populiaciją įtraukti pacientai, kuriems mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo negalėjo būti patvirtinta.

Iš viso maždaug 36 % (821/2 286) pacientų plazmoje 12 gydymo savaitę buvo toks kiekis HCV-RNR, kurio neįmanoma nustatyti, naudojant tyrimais paremtą testą (mažiausia koncentracija, kurią galima nustatyti – 125 TV/ml). 56 % (463/823) šio pogrupio ligonių pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu ar nepegiliuotu interferonu buvo nesėkmingas ir kuriems 12-ąją savaitę testas buvo neigiamas, stabilaus atsako dažnumas buvo atitinkamai 59 % ir 50 %. 188 iš 480 pacientų, kuriems 12-ąją gydymo savaitę viremija sumažėjo > 2 log, tačiau virusas buvo neįkvepiamas, tęsė gydymą. 12 % šių pacientų pasireiškė stabilus virusinis atsakas.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu buvo nesėkmingas, mažiau buvo tikėtina pasiekti atsaką į pakartotinį gydymą po 12 savaičių lyginant su pacientais, kuriems buvo nesėkmingas gydymas nepegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu (atitinkamai 12,4 % ir 28,6 %). Tačiau, esant atsakui į gydymą 12-ąją savaitę, buvo nedidelis stabilaus virusinio atsako skirtumas, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar atsako į ankstesnį gydymą.

#### Duomenys apie ilgalaikį veiksmingumą - suaugusieji

Dideliame ilgalaikio stebėjimo tyrime dalyvavo 567 ligoniai, anksčiau dalyvavę PegIntron (kartu su ribavirinu arba be jo) tyrime. Tyrimo tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas (SVA) ir kokią neigiamą poveikį klinicinei baigčiai sukelia besitęsianti virusinė infekcija. 327 pacientai baigė mažiausiai 5 metus trukusį ilgalaikį stebėjimą, ir tik 3 iš 366 asmenų, kuriems buvo pasireiškęs stabilus atsakas, atkrito.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad stabilus atsakas ilgiau kaip 5 metus laikėsi 99 % (95 % PI: 98-100 %) visų pacientų. Po HCV gydymo PegIntron (kartu su ribavirinu arba be jo) atsiradęs SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Visgi tai nesutrukdo nepageidaujamiems kepenų sutrikimams (įskaitant kepenų karcinomą) atsirasti ligoniams, kurie serga kepenų ciroze.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas – vaikų populiacija

3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi ribavirinu 15 mg/kg per parą ir PegIntron 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, galimos nepageidaujamos reakcijos, PegIntron ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti 15 lentelėje.

**15 lentelė. Stabilus virusinio atsako reikšmės (n<sup>a,b</sup> (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi tiriamieji (n = 107)**

	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 genotipas <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius pacientų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius pacientų, užsikrėtusių tam tikro genotipo virusu ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml) buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml) buvo gydyti 48 savaites.

#### Duomenys apie ilgalaikį veiksmingumą vaikų populiacija

Po gydymo daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 94 lėtiniu hepatitu sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikį stebimąjį tyrimą. Iš jų šešiasdešimt trims vaikams atsakas išliko tvarus. Šio stebimojo tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilaus virusologinio atsako (SVA) trukmę bei įvertinti besitęsiančio virusų nerastavimo poveikį pacientų, kurių atsakas po 24 arba 48 savaitių trukmės gydymo peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu 24 savaites išliko tvarus, klinikinėms baigtims. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas buvo tvarus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirieji vaikai, kuriems buvo nustatytas SVA, per minėtus 5 stebėsenos metus ligos atkryčio nepatyrė.

#### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

PegIntron yra polietilenglikoliu modifikuotas („pegiliuotas“) interferono alfa-2b darinys, kuris dažniausiai susideda iš monopegiliuotų izomerų. Pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis negu nepegiliuoto interferono alfa-2b. PegIntron gali virsti „nepegiliuotu“ laisvu interferonu alfa-2b. Pegiliuotų izomerų biologinis aktyvumas yra kokybiškai panašus į interferono alfa-2b, bet šiek tiek silpnesnis.

Sušvirkštus PegIntron dozę po oda, didžiausia koncentracija kraujo serume pasiekama praėjus 15-44 valandoms ir išsilaiko iki 48-72 valandų po dozės įvedimo.

PegIntron C<sub>max</sub> ir AUC didėja priklausomai nuo dozės. Vidutinis pasiskirstymo tūris yra 0,99 l/kg.

Suvartojus keletą dozių, kaupiasi imunoreaktyvūs interferonai. Tačiau, atlikus biologinio aktyvumo analizę, stebimas tik labai menkas aktyvumo padidėjimas.

Vidutinis (SN) PegIntron pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 40 valandų (13,3 valandos), o klirensas – 22,0 ml/val./kg. Interferonų klirensas žmogaus organizme mechanizmai nėra visiškai išaiškinti. Vis dėlto šalinimas per inkstus gali sudaryti tik labai nedidelę (maždaug 30 %) PegIntron klirensą dalį.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų klirensas sudaro apie 30 % viso PegIntron klirensą. Sušvirktus vienkartinę dozę (1,0 mikrogramo/kg kūno masės) pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi,  $C_{max}$ , AUC ir pusinės eliminacijos periodas didėjo priklausomai nuo inkstų nepakankamumo laipsnio.

Suvartojus keletą PegIntron dozių (po 1,0 mikrogramo/kg po oda, skiriant kartą per savaitę keletą savaites), PegIntron klirensas sumažėja vidutiniškai 17 % vidutinį inkstų nepakankamumą turintiems pacientams (kreatinino klirensas 30-49 ml/minutę) ir vidutiniškai iki 44 % sunkų inkstų nepakankamumą turintiems pacientams (kreatinino klirensas 15-29 ml/minutę), lyginant su normalią inkstų funkciją turinčiais pacientais. Remiantis vienkartinės dozės duomenimis, klirensas buvo panašus tarp pacientų su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu ir nedializuotų, bei pacientų, kurie buvo dializuojami. Monoterapijai skiriamą PegIntron dozę reikia sumažinti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/minutę, negalima gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu (biterapija ar triterapija) (žr. 4.3 skyrių).

Dėl interferono farmakokinetikos ženklaus kintamumo tarp įvairių asmenų, pacientus su sunkiu inkstų nepakankamumu gydymo PegIntron laikotarpiu rekomenduojama atidžiai stebėti (žr. 4.2 skyrių).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

PegIntron farmakokinetika nebuvo įvertinta pacientams, turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

#### Senyvi pacientai (≥ 65 metai)

Sušvirktus vienkartinę 1,0 mikrogramo/kg PegIntron dozę po oda, farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus nebuvo nustatyta. Duomenys, gauti atlikus tyrimus su senyvais pacientais, rodo, kad nebūtina keisti PegIntron dozę atsižvelgiant į senyvą amžių.

#### Vaikų populiacija

Kartotinių PegIntron ir ribavirino (kapsulių ir geriamojo tirpalo) dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems 60 mikrogramų/m<sup>2</sup>/per savaitę PegIntron doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reikšmė tarp dozavimo intervalų yra 58 % (90 % PI: 141-177 %) didesnė nei suaugusiesiems, gydomiems 1,5 mikrogramo/kg per savaitę doze.

#### Interferoną neutralizuojantys faktoriai

Interferoną neutralizuojančių faktorių analizė buvo atlikta tiriant pacientų, klinikinio tyrimo metu gavusių PegIntron, kraujo serumo pavyzdžius. Interferoną neutralizuojantys faktoriai yra antikūnai, kurie neutralizuoja priešvirusinį interferono poveikį. Klinikinis neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnis pacientams, gavusiems 0,5 mikrogramo/kg kūno masės PegIntron, yra 1,1 %.

#### Patekimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### PegIntron

Šalutiniai reiškiniai, kurie nebuvo nustatyti klinikinių tyrimų metu, nepasireiškė ir toksiškumo tyrimuose su beždžionėmis. Šių tyrimų trukmė buvo apribota iki keturių savaičių, nes daugumai beždžionių susidarė autoantikūnų.

Nėra atlikta reprodukcinų tyrimų su PegIntron. Įrodyta, kad interferonas alfa-2b sukelia abortus primatams. Panašu, kad PegIntron irgi gali sukelti šį poveikį. Poveikis vaisingumui nėra nustatytas. Nežinoma, ar šio vaistinio preparato komponentų patenka į eksperimentinių gyvūnų ar motinos pienu (žr. 4.6 skyriuje atitinkamą nėštumo ir žindymo informaciją apie žmones). PegIntron nesukėlė genotoksinio pavojaus.

Santykinis monometokspolietilenglikolio (mPEG), kuris atsiskiria nuo PegIntron medžiagų apykaitos metu *in vivo*, netoksiškumas buvo įrodytas ikiklinikiniais ūminio ir poūmio toksiškumo tyrimais su graužikais ir beždžionėmis, standartiniais embriono-vaisiaus vystymosi ir mutageniškumo *in vitro* tyrimais.

#### PegIntron + ribavirinas

Vartojant kartu su ribavirinu, PegIntron nesukėlė jokių papildomų reiškinų, kurie nebuvo pastebėti su kiekviena šių veikliųjų medžiagų atskirai. Svarbiausias su gydymu susijęs šalutinis reiškinys buvo grįžtamoji, nuo silpno iki vidutinio laipsnio anemija, kurios sunkumo laipsnis buvo didesnis nei vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai.

Tyrimų ištirti gydymo PegIntron poveikį augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgesiui, su jaunais gyvūnais nebuvo atlikta. Ikiklinikinių toksiškumo tyrimų rezultatai su jaunais gyvūnais rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių jauniklių, kuriems buvo skirtas ribavirinas, augimo sumažėjimą (jei PegIntron bus vartojamas kartu su ribavirinu, žr. Registracijos PCS 5.3 skyrių).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Milteliai

Dinatrio vandenilio fosfatas, heptahidratas  
Natrio divandenilio fosfatas dihidratas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80

#### Tirpiklis

Injekcinis vanduo

### 6.2 Suderinamumas

Šis vaistinis preparatas galima tirpinti tik kartu pridedamame tirpiklyje (žr. 6.6 skyrių). Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

#### Prieš paruošimą

3 metai.

#### Paruošus

Tirpalo fizikinės ir cheminės savybės, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas.

Dėl galimo mikrobinio užterštumo, vaistą reikia suvartoti iškart. Jei tirpalas nesuvartojamas iš karto, pacientas pats atsako už tirpalo saugojimo laiką ir sąlygas. Tirpalas negali būti ilgiau saugomas kaip 24 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

#### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

#### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Milteliai yra 2 ml flakone (I tipo flintstiklas), kuris užkimštas butilo gumos kamščiu, įstatytu į nuplėšiamą aliuminio dangtelį, apgaubtą propileno gauteliu. Tirpiklis yra 2 ml ampulėje (I tipo flintstiklas).

PegIntron tiekiamas šiomis pakuotėmis:

- 1 flakonas miltelių injekciniam tirpalui ir 1 ampulė tirpiklio parenteriniam vartojimui;
- 1 flakonas miltelių injekciniam tirpalui, 1 ampulė tirpiklio parenteriniam vartojimui, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas;
- 4 flakonai miltelių injekciniam tirpalui ir 4 ampulės tirpiklio parenteriniam vartojimui;
- 4 flakonai miltelių injekciniam tirpalui, 4 ampulės tirpiklio parenteriniam vartojimui, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai;
- 6 flakonai miltelių injekciniam tirpalui ir 6 ampulės tirpiklio parenteriniam vartojimui;
- 12 flakonų miltelių injekciniam tirpalui, 12 ampulių tirpiklio parenteriniam vartojimui, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

##### PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 0,5 ml injekcinio vandens, iš kurių sušvirkščiama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename flakone yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių, kad būtų sušvirkšta pažymėtoji 0,5 ml PegIntron injekcinio tirpalo dozė. Praskiesto tirpalo koncentracija – 50 mikrogramų/0,5 ml.

##### PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 0,7 ml injekcinio vandens, iš kurių sušvirkščiama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename flakone yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių, kad būtų sušvirkšta pažymėtoji 0,5 ml PegIntron injekcinio tirpalo dozė. Praskiesto tirpalo koncentracija – 80 mikrogramų/0,5 ml.

##### PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 0,7 ml injekcinio vandens, iš kurių sušvirkščiama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename flakone yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių, kad būtų sušvirkšta pažymėtoji 0,5 ml PegIntron injekcinio tirpalo dozė. Praskiesto tirpalo koncentracija – 100 mikrogramų/0,5 ml.

##### PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 0,7 ml injekcinio vandens, iš kurių sušvirkščiama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename flakone yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių, kad būtų sušvirkšta pažymėtoji 0,5 ml PegIntron injekcinio tirpalo dozė. Praskiesto tirpalo koncentracija – 120 mikrogramų/0,5 ml.

#### PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 0,7 ml injekcinio vandens, iš kurių sušvirkščiama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename flakone yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių, kad būtų sušvirkšta pažymėtoji 0,5 ml PegIntron injekcinio tirpalo dozė. Praskiesto tirpalo koncentracija – 150 mikrogramų/0,5 ml.

Paėmus sterilų injekcinį švirkštą ir adatą, sušvirkščiama 0,7 ml injekcinio vandens į PegIntron flakoną. Milteliai ištirpinami švelniai sukrotant flakoną. Reikiama dozė steriliu injekciniu švirkštu išsiurbiamą ir sušvirkščiama. Išsamios instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelio priede.

Kaip ir vartojant kitus parenterinius vaistinius preparatus, prieš pradėdant vartoti, tirpalas pirmiausiai turi būti apžiūrimas. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Negalima vartoti, jei tirpalo spalva yra pakitusi ar atsirado nuosėdų. Nepanaudotas tirpalas turi būti išmetamas.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

#### PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

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 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

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 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

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 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

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 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2000 m. gegužės 25 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. gegužės 25 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros internetiniame puslapyje <http://www.ema.europa.eu>.

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą.

Pagal rekomendacijas praskiedus užpildyto švirkštiklio turinį, gaunama 50 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą.

Pagal rekomendacijas praskiedus užpildyto švirkštiklio turinį, gaunama 80 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą.

Pagal rekomendacijas praskiedus užpildyto švirkštiklio turinį, gaunama 100 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą.

Pagal rekomendacijas praskiedus užpildyto švirkštiklio turinį, gaunama 120 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, skaičiuojant baltymą.

Pagal rekomendacijas praskiedus užpildyto švirkštiklio turinį, gaunama 150 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

Veiklioji medžiaga – tai kovalentine jungtimi sujungtas rekombinantinis interferonas alfa-2b\* su monometoksinu ir tilunglikoliu. Šio produkto stiprumo nederėtų lyginti su kitais pegiliuotų ar nepegiliuotų tos pačios terapinės klasės baltymų stiprumais (žr. 5.1 skyrių).

\*gaunamas rDNr technologijos būdu iš *E.coli* ląstelių klonu, kuriame yra genų inžinerijos būdu sukonstruota hibridinė plazmidė, turinti žmogaus leukocitų interferoną alfa-2b koduojantį geną.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje esančiame 0,5 ml tirpalo yra 40 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje.

Balti milteliai.

Skaidrus ir bespalvis tirpiklis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Suaugusieji (triterapija)

Triterapija PegIntron, ribavirinu ir bocepreviru yra skirta gydyti lėtiniu hepatitu C (LHC), kurį sukėlė 1-ojo genotipo hepatito C viruso (HCV) infekcija, sergančius suaugusius (18 metų ir vyresnius) pacientus, kurie anksčiau negydyti arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas ir kurių kepenų liga yra kompensuota (žr. 5.1 skyrių).

Skirdami PegIntron kartu su šiais vaistiniais preparatais, žiūrėkite ribavirino ir bocepreviro preparato charakteristikų santraukas (PCS).

#### Suaugusieji (biterapija ir monoterapija)

PegIntron skiriamas LHC sergantiems suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams gydyti, kurių kraujyje aptinkama hepatito C viruso RNR (HCV-RNR), įskaitant pacientus, sergančius kompensuota ciroze ir (arba) koinfektuotus kliniškai stabilia ŽIV infekcija (žr. 4.4 skyrių).

Biterapija PegIntron ir ribavirinu skiriama LHC sergantiems suaugusiems anksčiau negydytiems pacientams gydyti, įskaitant ir koinfektuotus kliniškai stabilia ŽIV infekcija, bei suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo nesėkmingai gydyti interferonu alfa (pegiliuotu ar nepegiliuotu) derinyje su ribavirinu arba vien tik interferonu alfa (žr. 5.1 skyrių).

Interferono, įskaitant PegIntron, monoterapija skiriama, kai ribavirinas netoleruojamas arba jį skirti draudžiama.

Skirdami PegIntron kartu su ribavirinu, žiūrėkite ribavirino preparato charakteristikų santrauką (PCS).

#### Vaikų populiacija (biterapija)

PegIntron derinys su ribavirinu skiriamas gydyti lėtiniu hepatitu C sergančius 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, kurie anksčiau nebuvo gydyti, yra be kepenų dekomensacijos ir kuriems aptinkama HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Skirdami PegIntron kartu su ribavirinu, žiūrėkite ribavirino kapsulių ar geriamojo tirpalo PCS.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir prižiūrėti tik gydytojai, turintys patirties gydant hepatitą C.

#### Dozavimas

PegIntron injekcija skiriama kartą per savaitę po oda. Skiriama dozė suaugusiems priklauso nuo to, ar jis vartojamas vienas, ar skiriamas gydymas deriniu (biterapija ar triterapija).

*Gydymas PegIntron deriniu (biterapija ar triterapija)*

*Biterapija (PegIntron ir ribavirinas):* taikoma visiems suaugusiems pacientams bei 3 metų ir vyresniems vaikams.

*Triterapija (PegIntron, ribavirinas ir bocepreviras):* taikoma suaugusiems pacientams, sergantiems 1-ojo genotipo HCV sukeltu LHC.

### Suaugusiesiems skiriama dozė

PegIntron skiriama 1,5 mikrogramo/kg per savaitę kartu su ribavirino kapsulėmis.

PegIntron dozė 1,5 mikrogramo/kg, skirta vartojimui kartu su ribavirinu, gali būti nustatyta pagal kūno masės kategorijas ir PegIntron stiprumą, pateiktus **1 lentelėje**. Ribavirino kapsulės geriamos kasdien su maistu, dozę padalijus į dvi dalis (ryte ir vakare).

**1 lentelė. Dozavimas gydant deriniu\***

Kūno masė (kg)	PegIntron		Ribavirino kapsulės	
	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama viena kartą per savaitę (ml)	Bendra ribavirino paros dozė (mg)	Kapsulių skaičius (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40–50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51–64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65–75	100	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
76–80	120	0,5	1 000	5 <sup>b</sup>
81–85	120	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
86–105	150	0,5	1 200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1 400	7 <sup>d</sup>

a: 2 ryte, 2 vakare

b: 2 ryte, 3 vakare

c: 3 ryte, 3 vakare

d: 3 ryte, 4 vakare

\* kokią bocepreviro dozę reikia skirti taikant triterapiją – žiūrėkite bocepreviro PCS.

### Suaugusieji - gydymo trukmė – anksčiau ne gydyti pacientai

Triterapija. Žiūrėkite bocepreviro PCS.

Biterapija. Stabilus virusinio atsako numatymas: yra mažai tikėtina, kad 1 genotipo virusu infekuotiems pacientams, kuriems 4-ąją ar 12-ąją savaitę vis dar aptinkama HCV-RNR arba nėra virusinio atsako, pavyks pasiekti stabilų virusinį atsaką, ir turi būti sprendžiama dėl gydymo nutraukimo (žr. 5.1 skyrių).

- 1 genotipas
  - Pacientams, kuriems neaptinkama HCV-RNR 12 gydymo savaitę, gydymą reikia pratęsti dar devynerius mėnesius (t. y. iš viso 48 savaites).
  - Pacientų, kurių HCV-RNR aptinkama, bet HCV-RNR kiekis 12 gydymo savaitę yra sumažėjęs  $\geq 2 \log$  nuo gydymo pradžios, gydymas turi būti iš naujo įvertintas 24-ąją gydymo savaitę ir, jei HCV-RNR neaptinkama, turi būti taikomas pilnas gydymo kursas (t. y. 48 savaitės). Tačiau, jei HCV-RNR vis dar aptinkamas 24-ąją gydymo savaitę, turi būti sprendžiama dėl gydymo nutraukimo.
  - 1 genotipu infekuotam ir su maža viremija ( $< 600\,000$  TV/ml) pacientų poaibiui, kuriems 4-ąją gydymo savaitę randama neigiama HCV-RNR ir kuriems lieka neigiama HCV-RNR 24-ąją gydymo savaitę, gydymas gali būti arba nutraukiamas po šio 24 savaičių gydymo kurso, arba pratęsiamas papildomoms 24 savaitėms (t. y. bendras gydymo kursas trunka 48 savaites). Tačiau 24 savaičių bendrą gydymo kursą galima sieti su didesne recidyvo rizika nei 48 savaičių gydymo kursą (žr. 5.1 skyrių).
- 2 ir 3 genotipas.  
Visiems pacientams rekomenduojama 24 savaites taikyti biterapiją, išskyrus HCV ir ŽIV infekuotus pacientus, kuriems būtinas 48 savaičių trukmės gydymas.
- 4 genotipas.

Bendrai manoma, kad 4 genotipu infekuotus pacientus yra sunkiau gydyti, be to, nedideli studijos duomenys (n = 66) rodo, kad biterapijos trukmė turėtų būti panaši kaip gydant 1 genotipą.

#### Suaugusieji - gydymo trukmė – HCV ir ŽIV koinfekcija

**Biterapija.** Rekomenduojama ligonių, infekuotų kartu HCV ir ŽIV, biterapijos trukmė yra 48 savaitės, nepriklausomai nuo genotipo.

HCV ir ŽIV infekuotų ligonių reagavimo arba nereagavimo į gydymą numatymas. Įrodyta, kad stabilaus atsako prognozė yra ankstyvas virusinis atsakas 12-ąją savaitę, t. y. 2 log viremijos sumažėjimas arba nenustatomas HCV-RNR kiekis. Neigiama stabilaus atsako prognozės reikšmė HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, buvo 99 % (67/68; Tyrimas 1) (žr. 5.1 skyrių). Teigiama stabilaus atsako prognozės reikšmė HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta biterapija, buvo 50 % (52/104; Tyrimas 1).

#### Suaugusieji - gydymo trukmė (pakartotinas gydymas)

**Triterapija.** Žiūrėkite bocepreviro PCS.

**Biterapija.** Stabilus virusinio atsako numatymas. Visiems pacientams, nepriklausomai nuo genotipo, kurių HCV-RNR kiekis serume 12-ąją savaitę buvo nebuvo nustatomas, privalo būti 48 savaites taikoma biterapija. Mažai tikėtina, kad pacientams, kuriems gydymas buvo atnaujintas, virusinis atsakas (t. y. HCV-RNR neaptinkama) nepasireiškė 12-ąją savaitę, stabilus virusinis atsakas pasireiškė po 48 gydymo savaitių (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, infekuotiems 1 genotipo virusu ir kuriems nebuvo atakoj gydymą, ilgesnis nei 48 savaitių trukmės pakartotinas gydymas pegiliuotu interferonu alfa-2b ir kartu ribavirinu, nebuvo tirtas.

#### Vaikų populiacija (tik biterapija) – skiriama dozė

3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams PegIntron dozė skiriama atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, o ribavirino – pagal kūno masę. Rekomenduojama PegIntron dozė yra 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę po oda kartu su 15 mg/kg per parą ribavirino, vartojant per burną su maistu, dozę dalinant į dvi dalis (ryte ir vakare).

#### Vaikų populiacija (tik biterapija) – gydymo trukmė

- 1 genotipas.

Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 1 metai.

Ekstrapolijuojant klinikinių tyrimų duomenis, kai gydymas derinamas su standartiniu interferonu vaikams ir paaugliams (neigiama prognostinė vertė interferonui alfa-2b / ribavirinui yra 96%), pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai nedidelė. Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems PegIntron / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR sumažėja  $< 2 \log_{10}$  lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ąją gydymo savaitę.

- 2 ir 3 genotipas.

Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 24 savaitės.

- 4 genotipas.

Tik 5 vaikai ir paaugliai, užsikrėtę 4-ojo genotipo virusu, buvo gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu klinikinio tyrimo metu. Rekomenduojama biterapijos trukmė yra 1 metai.

Rekomenduojama, kad PegIntron ir ribavirino deriniu gydomiems vaikams ir paaugliams gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR sumažėja  $< 2 \log_{10}$  lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkama 24-ąją gydymo savaitę.

#### PegIntron monoterapija – suaugusieji

##### Skiriama dozė

Taikant PegIntron monoterapiją skiriama po 0,5 arba 1,0 mikrogramo/kg per savaitę dozė. Mažiausias PegIntron stiprumas yra 50 mikrogramų/0,5 ml, todėl ligoniams, kuriems skiriama 0,5 mikrogramo/kg per savaitę, dozės turi būti koreguojamos pagal tūrį kaip parodyta **2 lentelėje**. Tiems, kuriems skiriama

1,0 mikrogramo/kg dozė, atitinkamai koreguojamas tūris arba pasirenkamas kito stiprumo PegIntron, kaip parodyta 2 lentelėje. HCV ir ŽIV infekuotų ligonių gydymas vienu PegIntron netirtas.

**2 lentelė. Dozavimas taikant monoterapiją**

Kūno masė (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama kartą per savaitę (ml)	PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Skiriama kartą per savaitę (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

Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,2 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantiems pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama individualiai pagal paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

Gydymo trukmė

Ligoniams, kuriems 12 ają savaitę pasiekiamas virusinis atsakas, gydymą reikia tęsti dar mažiausiai tris mėnesius (t. y. iš viso šešis mėnesius). Priimant sprendimą pratęsti gydymą iki vienerių metų, reikia atsižvelgti į kitus prognostinius faktorius (pvz. genotipą, amžių > 40 metų, vyrišką lytį, laiptinę fibrozę).

Dozės keitimas visiems pacientams (monoterapija ir gydymas deriniu)

Jeigu gydymo PegIntron arba gydymo deriniu metu atsiranda sunkių nepageidaujamų reakcijų arba pakinta laboratorinių tyrimų rodmenys, būtina tinkamai koreguoti PegIntron ir (arba) ribavirino dozę, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Boceprevirio dozės mažinti nerekomenduojama. Skirti boceprevirą vieną be PegIntron ir ribavirino draudžiama.

Kadangi griežtas dozės laikymasis galėtų būti svarbus gydymo baigčiai, reikia stengtis palaikyti kaip galima artimesnes PegIntron ir ribavirino dozes rekomenduojamai standartinei dozei. Dozės koregavimo instrukcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu.

Dozės mažinimo sąlygos gydant deriniu

**2a lentelė. Dozės modifikavimo gairės gydant deriniu, remiantis laboratoriniais parametrais**

Laboratoriniai rodmenys	Mažinti tik ribavirino paros dozę (žr. 1 pastabą), jei:	Mažinti tik PegIntron dozę (žr. 2 pastabą), jei:	Nutraukti gydymą deriniu, jei:
Hemoglobinas	Nuo $\geq 8,5$ iki $< 10$ g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Suaugusieji: hemoglobinas ligoniams, sergantiems nuolatine širdies liga Vaikai ir paaugliai: netaikoma	$\geq 2$ g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurias keturias gydymo savaites (nuolatinis dozės mažinimas)		$< 12$ g/dl po keturių savaitių sumažinus dozę
Leukocitai	-	Nuo $\geq 1,0 \times 10^9/l$ iki $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$

Neutrofilai	-	Nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitai	-	Nuo $\geq 25 \times 10^9/l$ iki $< 50 \times 10^9/l$ (suaugusiesiems) Nuo $\geq 50 \times 10^9/l$ iki $< 70 \times 10^9/l$ (vaikams ir paaugliams)	$< 25 \times 10^9/l$ (suaugusiesiems) $< 50 \times 10^9/l$ (vaikams ir paaugliams)
Tiesioginis bilirubinas	-	-	$2,5 \times \text{VNR}^*$
Netiesioginis bilirubinas	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ ( $> 4$ savaitės)
Serumo kreatininas	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatinino klirensas	-	-	Nutraukti ribavirino vartojimą, jei $\text{CrCL} < 50 \text{ ml/min.}$
Alaninaminotransferazė (ALT) arba Aspartataminotransferazė (AST)	-	-	2 x pradinis lygis ir $> 10 \times \text{VNR}^*$

\* Viršutinė normos riba

1 pastaba: Suaugusiems pacientams 1-asis ribavirino dozės sumažinimas turi būti 200 mg per parą (išskyrus pacientus, kurie vartoja 1 400 mg dozę – 1-asis dozė turi būti mažinama 400 mg per parą). Jei reikia, 2-asis ribavirino dozės mažinimas turi būti papildomai 200 mg per parą. Pacientai, kuriems ribavirino paros dozė sumažinta iki 600 mg, vartoja vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare.

Vaikams ir paaugliams 1-asis ribavirino dozės mažinimas yra iki 12 mg/kg per parą, 2-asis ribavirino dozės mažinimas yra iki 8 mg/kg per parą.

2 pastaba: Suaugusiems pacientams 1-asis PegIntron dozės mažinimas turi būti iki 1 mikrogramo/kg per savaitę. Jei reikia, 2-asis PegIntron dozės sumažinimas gali būti iki 0,5 mikrogramo/kg per savaitę. Pacientams, gydantiems PegIntron monoterapija: žiūrėti poskyrį „Dozės mažinimo nurodymai gydant monoterapija“.

Vaikams ir paaugliams 1-asis PegIntron dozės mažinimas yra iki 40 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę, 2-asis PegIntron dozės mažinimas yra iki 20 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę.

PegIntron dozę suaugusiems galima sumažinti mažinant tūrį arba pasirenkant mažesnę stiprumą, kaip parodyta 2b lentelėje. PegIntron dozė vaikams ir paaugliams mažinama keičiant rekomenduojamą dozę dviem pakopomis nuo pradinės 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę iki 40 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę, tada, jei reikia, iki 20 mikrogramų/m<sup>2</sup> per savaitę.

2b lentelė. Dviejų pakopų PegIntron dozės gydant deriniu mažinimas suaugusiesiems

Pirmasis PegIntron dozės mažinimas iki 1 µg/kg				Antrasis PegIntron dozės mažinimas iki 0,5 µg/kg			
Kūno masė (kg)	Vartotinas PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Vartotinas PegIntron kiekis (µg)	Vartotinas PegIntron tūris (ml)	Kūno masė (kg)	Vartotinas PegIntron stiprumas (µg/0,5 ml)	Vartotinas PegIntron kiekis (µg)	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35

76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

*Dozės mažinimo gairės taikant PegIntron monoterapiją suaugusiesiems*

Dozės modifikavimo gairės skiriant PegIntron monoterapiją suaugusiesiems pateiktos **3a lentelėje**.

**3a lentelė. Dozės modifikavimo gairės, remiantis laboratoriniais parametrais, suaugusiesiems taikant PegIntron monoterapiją**

Laboratoriniai rodmenys	Sumažinti PegIntron dozę perpus, jei:	Nutraukti PegIntron, jei:
Neutrofilai	Nuo $0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitai	Nuo $25 \times 10^9/l$ iki $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Suaugusiems pacientams, kuriems taikoma 0,5 mikrogramo/kg PegIntron monoterapiją, dozė gali būti mažinama perpus sumažinus paskirto tirpalo tūrį, kaip parodyta **3b lentelėje**.

**3b lentelė. Sumažinta PegIntron dozė (0,25 mikrogramo/kg) suaugusiems pacientams, kuriems taikyta 0,5 mikrogramo/kg monoterapiją**

Kūno masė (kg)	PegIntron stiprumas ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Vartotinas PegIntron kiekis ( $\mu\text{g}$ )	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,2 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantis pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama pagal kiekvieno paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

Suaugusiems pacientams, kurie gydomi 1,0 mikrogramo/kg PegIntron monoterapiją, dozė mažinama arba perpus mažinamas tūris, arba pasirenkant mažesnę stiprumą, kaip parodyta **3c lentelėje**.

**3c lentelė. Sumažinta PegIntron dozė (0,5 mikrogramo/kg) suaugusiems pacientams, kuriems taikyta 1,0 mikrogramo/kg monoterapiją**

Kūno masė (kg)	PegIntron stiprumas ( $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ )	Vartotinas PegIntron kiekis ( $\mu\text{g}$ )	Vartotinas PegIntron tūris (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,2
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



Mažiausias švirkštikliu sušvirkščiamas tūris yra 0,2 ml.

\* Reikia rinktis flakoną.

\*\* Daugiau kaip 120 kg sveriantiems pacientams PegIntron dozė turi būti apskaičiuojama pagal kiekvieno paciento kūno masę. Dėl to gali prireikti derinti įvairius PegIntron stiprumus ir tirpalo tūrius.

### Ypatingos pacientų populiacijos

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

##### Monoterapija

PegIntron reikia skirti atsargiai pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų nepakankamumą. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumą (kreatinino klirensas 30–50 ml/minutę), pradinė PegIntron dozė turi būti sumažinta 25 %. Pacientams su sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas 15–29 ml/minutę) pradinę PegIntron dozę reikia sumažinti iki 50 %. Nėra duomenų apie PegIntron vartojimą pacientams, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/minutę (žr. 5.2 skyrių). Yra rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus su sunkiu inkstų nepakankamumu, įskaitant hemodializuojamuosius. Jei gydymo metu inkstų funkcija blogėja, gydymą PegIntron reikia nutraukti.

##### Gydymas deriniu

Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/minutę, negalima gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu (žr. ribavirino PCS). Taikant gydymą deriniu, būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo.

##### Kepenų funkcijos sutrikimas

PegIntron saugumas ir efektyvumas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu, nėra įvertintas, todėl jiems PegIntron vartoti negalima.

##### Senyvi pacientai (≥ 65 metai)

Nenustatyta PegIntron farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus. Duomenys, gauti atlikus tyrimus su senyvais pacientais, gydytais vienkartinę PegIntron dozę, rodo, kad nebūtina keisti PegIntron dozę atsižvelgiant į paciento amžių (žr. 5.2 skyrių).

##### Vaikų populiacija

PegIntron ir ribavirino derinys gali būti vartojamas 3 metų ir vyresniems vaikams.

##### Vartojimo metodas

PegIntron reikia sušvirkšti po oda. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Pacientas gali pats sušvirkšti PegIntron, jeigu jo gydytojas nustato, kad tai įmanoma ir, jei reikia, medikui prižiūrint.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriam interferonui ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodyti pagalbinei medžiagai;
- Buvusi sunki širdies liga, įskaitant nestabilias ar vaistais nekontroliuojamas širdies ligas per pastaruosius šešis mėnesius (žr. 4.4 skyrių);
- Sunkios, sveikatą sekinančios būklės;
- Autoimuninis hepatitas ar kitos autoimuninės ligos;
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba dekompensuota kepenų cirozė;
- Buvusi skyd liaukės liga, nebent ją galima kontroliuoti gydant tradiciniu būdu;
- Epilepsija ir/ar susilpnėjusi centrinės nervų sistemos (CNS) funkcija.
- HCV ir ŽIV infekuoti kepenų ciroze sergantys pacientai, kurių *Child-Pugh* rodmuo yra ≥ 6.
- PegIntron vartoti kartu su telbivudinu.

##### Vaikų populiacija

- Esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudytis.

## Gydymas deriniu

Jeigu lėtiniu hepatitu C sergantiems pacientams yra taikomas gydymas deriniu su PegIntron, taip pat žiūrėkite ir ribavirino bei bocepreviro PCS.

### 4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

#### **Psichikos ir centrinės nervų sistemos (CNS) pokyčiai**

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti buvo pastebėti kai kuriems pacientams PegIntron terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonais, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymas PegIntron rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

*Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.*

Jei yra manoma, kad gydymą peginterferonu alfa-2b būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai iširta bei kontroliuojama medikamentais.

- Vaikams ir paaugliams, kuriems yra arba yra buvusi sunki psichikos būklė, PegIntron vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Vaikams ir paaugliams, gydytiems peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, gydymo metu ir per 6 stebėjimo mėnesius po gydymo, pranešimų apie mintis apie savižudybę ar bandymus žudyti buvo gauta dažniau nei suaugusiems (2,5 % ir 1 %). Kaip ir suaugusiems pacientams, vaikams bei paaugliams pasireiškė kiti psichikos nepageidaujami reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas).

*Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai*

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t.t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nepaisant to, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradėdant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų specialistų, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir venau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasirodytų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti atkastyvąją intervenciją.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)**

Gydymo kursas trukusio iki 48 savaitių, metu nuo 3 iki 17 metų amžiaus pacientų kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas buvo dažni. Ilgalaikių tyrimų su vaikais, gydytais pegiliuoto interferono ir ribavirino deriniu, duomenys rodo reikšmingą augimo sulėtėjimą. Trisdešimt dviems procentams (30 iš 94) tiriamųjų buvo įrodytas ūgio pagal amžių procentilio sumažėjimas nuo 5 procentilių per 5 metus po gydymo pabaigos (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

*Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju*

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, dėl to kai kurių tiriamųjų ūgis liko mažesnis.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nors duomenų yra nedaug, 5 metų trukmės stebėsenos laikotarpiu ilgalaikio poveikio lytinei brandai įrodymų negauta.

Kai kuriems ligoniams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems dėl onkologinio susirgimo didesnėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šie reiškiniai paprastai grįžtami, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles interferono alfa dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukulių.

Prieš įtraukiant atrinktus lėtiniu hepatitu C sergančius pacientus į tyrimus, visiems buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y. pacientams, turintiems 2 ar 3 genotipą) gydymą galima pradėti ir be histologinio patvirtinimo. Prieš pradėdant gydymą apie kepenų biopsijos reikalingumą reikėtų spręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

#### Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos dėl interferono alfa-2b (pvz., dilgėlinė, angioneurozinė edema, bronchospazmas, anafilaksija) yra retos. Jei tokių reakcijų atsiranda gydant PegIntron, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant pradėkite reikiamą gydymą. Gydymo nutraukti nebūtina, jeigu atsiranda trumpalaikis bėrimas.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kaip ir gydant interferonu alfa-2b, rekomenduojama nuolat stebėti sveikus pacientus, gydomus PegIntron, sergančius staziniu širdies nepakankamumu, patyrusius miokardo infarktą ir/ar turinčius ar turėjusius širdies ritmo sutrikimų. Pacientams, turintiems širdies sutrikimų, rekomenduojama prieš gydymą ir gydymo metu atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (ypač viršskilvelinė) paprastai pasiduoda įprastam gydymui, nors kartais reikia nutraukti gydymą PegIntron. Duomenų apie vaikus ir paauglius, sirgusius širdies liga, nėra.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų ciroze sergantiems pacientams PegIntron tampa kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų. Kaip ir kitais gydymo interferonu atvejais, nutraukite gydymą PegIntron tiems pacientams, kuriems pailgėja krešumo rodikliai, nes tai gali rodyti kepenų dekomensaciją. Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

#### Karščiavimas

Pireksija siejama su į gripą panašiu sindromu, kuris yra dažnas gydant interferonu, todėl svarbu nustatyti ir pašalinti kitas nuolatines pireksijos priežastis.

#### Hidratacija

Pacientams, gydomiems PegIntron, reikia palaikyti atitinkamą hidrataciją, nes kai kuriems pacientams, gydytiems interferonu alfa, buvo hipotenzija dėl skysčių netekties. Gali prireikti subalansuoti skysčius.

#### Pakitimai plaučiuose

Plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, kartais besibaigiantys mirtimi, retai būna pacientams, besigydančiams interferonu alfa. Visiems pacientams, kuriems atsiranda pireksija, kosulys, dispnėja ar lėtinis kvėpavimo sutrikimo simptomai, reikia atlikti plaučių rentgenogramą. Jei rentgeno nuotraukoje matyti plaučių infiltratų ar kitų susilpnėjusios plaučių funkcijos įrodymų, pacientą reikia atidžiai stebėti ir, jei reikia, nutraukti gydymą interferonu alfa. Pasirodo, kad šalutiniai reiškiniai, atsiradę plaučiuose, pasibaigia skubiai nutraukus gydymą interferonu alfa ir pradėjus gydyti kortikosteroidais.

#### Autoimuninės ligos

Gydant interferonais alfa gali susidaryti autoantikūnų ar atsirasti autoimuniniai sutrikimai. Rizika padidėja pacientams, turintiems polinkį į autoimuninius sutrikimus. Jei atsiranda autoimuninės ligos simptomai ar požymiai, reikia iš naujo įvertinti interferono terapijos naudos-rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių „Skydliaukės pakitimai“ ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliuoju uždegiminiu

sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

#### Regos pokyčiai

Gydant interferonais alfa retkarčiais gali atsirasti oftalmologiniai sutrikimai, įskaitant tinklainės hemoragijas, tinklainės eksudatus, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos okliuziją (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams reikia atlikti pradinį akių ištyrimą. Jei pacientas skundžiasi regėjimo aštrumo praradimu ar matymo lauko susiaurėjimu, jam būtina atlikti pilną akių ištyrimą. Gydant PegIntron reikia periodiškai tikrinti regėjimą, ypač pacientams, sergantiems ligomis, galinčiomis sukelti retinopatiją, tokiomis kaip cukrinis diabetas ir hipertenzija. Jei rega blogėja ar atsiranda nauji pakitimai, gali tekti nutraukti gydymą PegIntron.

#### Skyd liaukės pakitimai

Retkarčiais suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C ir gydomiems alfa-interferonu, gali sutrikti skyd liaukės funkcija ir prasidėti hipotirozė arba hipertirozė. Apytiksliai 21% vaikų, gydytų PegIntron / ribavirino deriniu, padaugėjo skyd liaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems apytiksliai 2% buvo laikinas sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos. Prieš pradėjant gydymą PegIntron, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skyd liaukės sutrikimas, aptiktas gydymo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Nustatykite TSH kiekį, jei gydymo metu pacientui atsiranda simptomų, kurie gali būti dėl sutrikusios skyd liaukės funkcijos. Jei yra skyd liaukės funkcijos sutrikimų, bet vaistais galima palaikyti normalų TSH kiekį, gydymą PegIntron galima tęsti. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skyd liaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

#### Medžiagų apykaitos sutrikimai

Retai būna hipertrigliceridemija arba jau esančios hipertrigliceridemijos būklės pablogėjimas, kartais net labai didelis. Todėl rekomenduojama pastoviai tikrinti lipidų kiekį kraujyje.

#### HCV ir ŽIV koinfekcija

*Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties atidžiai:*

Pacientai, koinfektuoti ŽIV ir gydomi labai aktyvia antiretrovirusine terapija (LAART), turi padidintą laktoacidozės atsiradimo riziką. Todėl LAART metu papildomai skirti PegIntron su ribavirinu reikia atsargiai (žr. ribavirino PCS).

*Kepenų dekomensacija HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze*

Koinfektuotiems pacientams, gydomiems LAART ir kuriems yra pažengusi kepenų cirozė, gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Papildomas gydymas vien interferonu alfa ar jo ir ribavirino deriniu gali padidinti riziką šioje pacientų grupėje. Kiti koinfektuotų pacientų pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas didanozinu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfektuotus pacientus, kuriems taikomas antiretrovirusinis (ARV) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti gydymo metu matuojant jų *Child-Pugh* reikšmę. Pacientams, kurių būklė blogėja ir greitai kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti gydymą nuo hepatito ir pakartotinai apsvarstyti ARV gydymo reikalingumą.

*Kraujo sutrikimai HCV ir ŽIV infekuotiems pacientams*

HCV kartu su ŽIV infekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas peginterferonu alfa-2b, ribavirinu ir LAART, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems PegIntron ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl šio derinio ir zidovudino vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

*Pacientai, kurių CD4 ląstelių kiekis yra mažas*

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV ir ŽIV infekuotiems ligoniams, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/ $\mu$ l, duomenų yra mažai (N = 25). Vadinas, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno preparato poveikį ir numatyti galimą sutaptį su PegIntron ir ribavirino toksiniu poveikiu.

#### *Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)*

Pacientams, kurie buvo koinfektuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradėdant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia iširti dėl hepatito B.

Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

#### Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams gydomiems PegIntron ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo PegIntron ir ribavirino deriniu metu. Pacientams turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

#### Recipientai organų transplantacijai

Gydant hepatitu C sergančius kepenų ar kitų organų recipientus transplantacijai, vieno PegIntron ar kartu su ribavirinu vartojimo saugumas ir efektyvumas nebuvo išnagrinėti. Pradiniai duomenys parodė, kad gydymas alfa-interferonu gali būti susijęs su inkstų atmetimo reakcijos dažniu. Taip pat yra pranešimas apie kepenų atmetimo reakciją.

#### Kiti

Yra pranešimų, kad alfa-interferonas skatina psoriazės paūmėjimą ar sarkoidozės atsiradimą, todėl pacientams, sergantiems psoriaze ar sarkoidoze, PegIntron rekomenduojama vartoti tik tuomet, kai galima nauda didesnė už įmanomą žalą.

#### Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydyti PegIntron, visiems pacientams būtina atlikti standartinius hematologinius ir cheminius kraujo bei skydliaukės funkcijos tyrimus. Priimtinos pradinės reikšmės, kuriomis galima būtų vadovautis prieš pradėdant gydyti PegIntron:

- Trombocitai  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofilai  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- TSH turi būti normos ribose

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti po 2 ir 4 gydymo savaitių, vėliau – atitinkamai periodiškai. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Ilgalaikė palaikomoji monoterapija

Klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad ilgalaikė palaikomoji monoterapija (vidutiniškai 2,5 metų) peginterferonu alfa-2b mažomis dozėmis (0,5 mikrogramo/kg per savaitę) kompensuota kepenų ciroze sergantiems pacientams, kuriems negauta atsako į gydymą, apsaugai nuo ligos progresavimo yra neveiksminga. Nustatyta, kad laiko iki pirmojo klinikinio reiškimo (kepenų dekompensacijos, kepenų ląstelių karcinomos, mirties ir (arba) kepenų transplantacijos) atsiradimo statistiškai reikšmingo pokyčio nebuvo, lyginant su anksčiau negydytais pacientais. Todėl PegIntron nevartojamas ilgalaikiai palaikomajai monoterapijai.

#### Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines PegIntron medžiagas

Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Šio vaistinio preparato 0,7 ml sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis iš esmės yra „be natrio“.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

##### Telbivudinas

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusia periferinės neuropatijos išsivystymo rizika. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Be to, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to PegIntron kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

##### Metadonas

Lėtiniu hepatitu C sirgusių pacientų, kuriems buvo taikomas pastovus palaikomasis gydymas metadonu ir kurie anksčiau nebuvo gydyti peginterferonu alfa-2b, po 4 savaičių PegIntron 1,5 mikrogramo/kg per savaitę dozės po oda vartojimo, organizme R-metadono AUC (95 % PI apskaičiuota AUC santykio reikšmė 103-128 %) padidėjo maždaug 15 %. Nors šio reiškinio klinikinė svarba nėra žinoma, tokius pacientus būtina stebėti, ar neatsiras padidėjusio sedacinio poveikio požymių bei kvėpavimo slopinimo. Ypač reikia įvertinti riziką pacientams, vartojantiems dideles metadono dozes, nes jiems gali pailgėti QTc intervalas.

#### **Peginterferono alfa-2b poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams**

Galima peginterferono alfa-2b (PegIntron) sąveika su metabolizuojančių fermentų substratais buvo vertinta trimis kartotinių dozių klinikinės farmakologijos tyrimais. Šių klinikinių tyrimų metu kartotinių peginterferono alfa-2b (PegIntron) dozių poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai buvo tiriamas hepatitu C sirgusių tiriamiesiems (1,5 µg per savaitę PegIntron dozė) arba sveikiems savanoriams (1 µg arba 3 µg per savaitę dozės) (**4 lentelė**). Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp peginterferono alfa 2b (PegIntron) ir tolbutamido, midazolamo ar dapsono nepastebėta. Dėl to peginterferono alfa-2b (PegIntron), skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP3A4 ar N-acetiltransferazė, dozių koreguoti nereikia. Peginterferono alfa-2b (PegIntron) vartojant kartu su kofeinu ar dezipraminu, ekspozicija kofeinu ir dezipraminu šiek tiek padidėjo. Pacientams vartojant PegIntron kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 arba CYP2D6, nėra tikėtina, kad citochromo P 450 veiklumo sumažėjimo mastas turėtų klinikinį poveikį, išskyrus siaurą terapinį langą turinčius vaistinius preparatus (**4 lentelė**).

**4 lentelė. Peginterferono alfa-2b poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams**

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Peginterferono alfa-2b dozė	Tiriamoji populiacija	Geometrinis vidurkių santykis (santykis su arba be peginterferono alfa-2b)	
			AUC (90 % PI)	C <sub>max</sub> (90 % PI)
Kofeinas (CYP1A2 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamidas (CYP2C9 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	ND

Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Peginterferono alfa-2b dozė	Tiriamoji populiacija	Geometrinis vidurkių santykis (santykis su arba be peginterferono alfa-2b)	
			AUC (90 % PI)	C <sub>max</sub> (90 % PI)
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	ND
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfano hidrobromidas (CYP2D6 ir CYP3A substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	ND
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	ND
Dezipraminas (CYP2D6 substratas)	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,00 (1,00; 1,16)
Midazolamas (CYP3A4 substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/per savaitę (2 savaites)	Sveiki savanoriai (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsonas (N-acetiltransferazės substratas)	1,5 µg/kg/per savaitę (4 savaites)	Lėtiniu hepatitu C sirgę tiriamieji (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

# Apskaičiuota pagal šlapimo, surinkto per 48 valandas, tyrimo duomenis

## Apskaičiuota pagal šlapimo, surinkto per 24 valandas, tyrimo duomenis

**5 lentelė Atsargumo priemonės: PegIntron kartu su šiais vaistiniais preparatais reikia skirti atsargiai**

Vaistiniai preparatai	Požymiai, simptomai ir gydymas	Mechanizmas ir rizikos veiksniai
<b>Teofilinas</b>	Teofiliną vartojant kartu su PegIntron gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje. Teofiliną kartu su PegIntron rekomenduojama skirti atsargiai. Skiriant kartu su PegIntron reikia perskaityti teofilino pakuotės lapelį.	Teofilino metabolizmą lėtina slopinamasis PegIntron poveikis CYP1A2.
<b>Tioridazinas</b>	Tioridaziną vartojant kartu su PegIntron gali padidėti tioridazino koncentracija kraujyje. Tioridaziną kartu su PegIntron rekomenduojama skirti atsargiai. Skiriant kartu su PegIntron reikia perskaityti tioridazino pakuotės lapelį.	Tioridazino metabolizmą lėtina slopinamasis PegIntron poveikis CYP2D6.
<b>Teofilinas Antipirinas Varfarinas</b>	Yra pastebėta padidėjusi šių vaistinių preparatų koncentracija kraujyje, kai jie būdavo skiriami kartu su kitais interferono preparatais, todėl juos taip pat skirti reikia atsargiai.	Gali būti slopinamas kitų vaistinių preparatų metabolizmas kepenyse.

Vaistiniai preparatai	Požymiai, simptomai ir gydymas	Mechanizmas ir rizikos veiksniai
<b>Zidovudinas</b>	Vartojant kartu su kitais interferono preparatais gali sustiprėti slopinantis poveikis kaulų čiulpų funkcijai ir paūmėti kraujo ląstelių sumažėjimas, pavyzdžiui, gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius.	Veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau manoma, kad kaulų čiulpus slopina abu vaistiniai preparatai.
<b>Imunitetą slopinanti terapija</b>	Vartojant kartu su kitais interferono preparatais, persodintą organą (inkstą, kaulų čiulpus ir pan.) turintiems pacientams gali susilpnėti imunosupresinės terapijos poveikis.	Reikia turėti omenyje, kad tai gali sužadinti persodinto organo atmetimą.

Kartotinių dozių farmakokinetikos tyrimų metu farmakokinetinės sąveikos tarp PegIntron ir ribavirino nenustatyta.

### HCV ir ŽIV koinfekcija

#### ***Nukleozidų analogai***

Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai tiriant, ribavirinas padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas galėtų padidinti pieno rūgšties acidozės, kurią sukelia purino nukleozidų analogai (pvz., didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Kartu skirti ribaviriną ir didanoziną nerekomenduojama. Nustatyta toksinio poveikio mitochondrijoms, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. ribavirino PCS).

Taikant ŽIV gydymo ribavirinu schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta anemijos pablogėjimo atvejų, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, ribavirino ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybes. Tai ypač svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

PegIntron rekomenduojama gydyti tik tas vaisingo amžiaus moteris, kurios gydymo metu naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones.

#### *Deinys su ribavirinu*

Vartojant PegIntron kartu su ribavirinu, pacientėms moterims arba pacientų vyrų partnerėms, reikia skirti atsargumo priemonių, siekiant išvengti nėštumo. Vaisingo amžiaus moteris gydymo metu ir 4 mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pacientai vyrai arba jų partnerės gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. ribavirino PCS).

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie interferono alfa-2b vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Įrodyta, kad interferonas alfa-2b sukelia abortus primatams. Panašu, kad PegIntron taip pat gali turėti tokią poveikį.

Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėštumo metu PegIntron vartoti galima tik tuomet, jei galima naudą persveria galimą pavojų vaisiui.



### *Derinys su ribavirinu*

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkius apsigimimus, todėl nėščias moteris gydyti ribovirinu draudžiama.

### Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys patenka į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradėdant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

### Vaisingumas

Duomenų apie galimą toksinį gydymo PegIntron poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientams, kurie jaučia nuovargį, mieguistumą ar sutrikimą gydymo PegIntron metu, patarima vengti vairavimo bei darbo su mechanizmais.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Suaugusieji

#### *Triterapija*

Žiūrėkite bocepreviro PCS.

#### *Biterapija ir monoterapija*

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu PegIntron kartu su ribavirinu vartojusiems suaugusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, atsiradusios daugiau kaip pusei tyrime dalyvavusių ligonių, buvo nuovargis, galvos skausmas ir reakcija injekcijos vietoje. Kitos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos daugiau kaip 20% ligonių, buvo pykinimas, šaltkrėtis, nemiga, anemija, piroksija, mialgija, astenija, skausmas, alopecija, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas, depresija, bėrimas ir irzlumas. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos paprastai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo ir buvo kontroliuojamos nekeičiant dozės bei nenutraukiant gydymo. Pacientams, vartojusiems vien PegIntron, nuovargis, alopecija, niežulys, pykinimas, anoreksija, kūno svorio mažėjimas, irzlumas ir nemiga atsiradavo pastebimai rečiau nei ligoniams, kuriems taikytas gydymas deriniu (žr. **6 lentelę**).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos suaugusiems pacientams, gydytiems peginterferonu alfa-2b, įskaitant gydytus PegIntron monoterapija arba PegIntron / ribavirino deriniu klinikinių tyrimų metu bei vaistui esant rinkoje. Šios reakcijos išvardytos **6 lentelėje**, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnumą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retos ( $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retos ( $< 1/10\,000$ ) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekviename dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **6 lentelė.**

**Klinikinių bei poregistracinių saugumo tyrimų metu suaugusiems pacientams, gydytiems peginterferonu alfa-2b, įskaitant PegIntron monoterapiją ar gydymą PegIntron ir ribavirino deriniu, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Virusinė infekcija*, faringitas*
Dažni	Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelių infekcija, gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, paprastoji pūslelinė, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas
Nedažni	Injekcijos vietos infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnis nežinomas	Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)

<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anemija, neutropenija
Dažni	Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija
Labai reti	Aplazinė anemija
Dažnis nežinomas	Grynoji eritrocitų aplazija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėjęs jautrumas vaistui
Reti	Sarkoidozė
Dažnis nežinomas	Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema, anafilaksija ir anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura, sisteminė raudonoji vilkligė
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	Hipotirozė, hipertirozizmas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Hipokalcemija, hiperurikemija, dehidracija, padidėjęs apetitas
Nedažni	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija
Reti	Diabetinė ketoacidozė
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Depresija, nerimas*, emocinis labilumas*, gebėjimo susikaupti pablogėjimas, nemiga
Dažni	Agresija, sujaudinimas, pyktis, nuotaikos pakitimas, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimas, lytinio potraukio sumažėjimas, apatija, nenormalūs sapnai, verkimas
Nedažni	Savižudybė, bandymas nusižudyti, mintys apie savižudybę, psichoze, amnizacijos, panikos priepuolis
Reti	Bipoliniai sutrikimai
Dažnis nežinomas	Mintys apie žmogžudystę, manija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas
Dažni	Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, konfuzija, neuralgija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, hipertoniškumas, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio pojūčio sutrikimas
Nedažni	Neuropatija, periferinė neuropatija
Reti	Konvulsijos
Labai reti	Cerebrovaskulinis kraujavimas, cerebrovaskulinė išemija, encefalopatija
Dažnis nežinomas	Veido paralyžius, mononeuropatijos
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažni	Regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, fotofobija, konjunktyvitas, akių sudirginimas, ašarų liaukų sutrikimas, akies skausmas, akių sausumas
Nedažni	Tinklainės eksudatai
Reti	Regėjimo aštrumo ar akipločio sumažėjimas, tinklainės kraujavimas, retinopatija, tinklainės arterijos okliuzija, tinklainės venos okliuzija, regos nervo uždegimas, regos nervo disko edema, geltonosios dėmės edema
Dažnis nežinomas	Serozinė tinklainės atšoka

<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Klausos pablogėjimas ar netekimas, spengimas ausyse, <i>vertigo</i>
Nedažni	Ausų skausmas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Palpitacija, tachikardija
Nedažni	Miokardo infarktas
Reti	Stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, aritmija, perikarditas
Labai reti	Širdies išemija
Dažnis nežinomas	Skystis perikardo ertmėje
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni	Sumažėjęs kraujospūdis, padidėjęs kraujospūdis, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą
Reti	Vaskulitas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Dispėja*, kosulys*
Dažni	Disfonija, kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, kvėpavimo trakto kongestija, nosies gleivinės paturkimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, ryklės ir gerklų skausmas
Labai reti	Intersticinė plaučių liga
Dažnis nežinomas	Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Vėmimas*, pykinimas, pilvo skausmas, viduriavimas, burnos džiūvimas
Dažni	Dispepsija, gastroenteroaninio reflukso liga, stomatitas, burnos išopėjimas, liežuvio skausmas, dantų kraujavimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas, hemorojus, cheilitas, pilvo išpūtimas, gastritas, glositas, dantų sutrikimas
Nedažni	Pankreatitas, burnos skausmas
Reti	Eminis kolitas
Labai reti	Opinis kolitas
Dažnis nežinomas	Liežuvio pigmentacija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</b>	
Dažni	Hiperbilirubinemija, hepatomegalija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alopecija, niežulys*, odos sausumas*, išbėrimas*
Dažni	Psoriazė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis išbėrimas, dermatitas, eriteminis išbėrimas, egzema, naktinis prakaitavimas, padidėjęs prakaitavimas, spuogai, furunkulai, eritema, dilgėlinė, plaukų tekstūros nenormalumas, nagų sutrikimas
Reti	Odos sarkoidozė
Labai reti	<i>Stevens-Johnson</i> 'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, kaulų ir raumenų skausmas
Dažni	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, skausmas galūnėse

Nedažni	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas
Reti	Rabdomiolizė, miozitas, reumatoidinis artritas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Dažnas šlapinimasis, poliurija, nenormalus šlapimas
Reti	Inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkcijos nepakankamumas
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Dažni	Amenoreėja, krūtų skausmas, menoragija, menstruacijų sutrikimas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas, lytinės funkcijos sutrikimas, prostatitas, erekcijos disfunkcija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Injekcijos vietos reakcija*, injekcijos vietos uždegimas, nuovargis, astenija, dirglumas, šaltkrėtis, pireksija, į gripą panaši liga, skausmas
Dažni	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, injekcijos vietos skausmas, bendras negalavimas, veido edema, periferinė edema, nenormalumo pojūtis, troškulys
Reti	Injekcijos vietos nekrozė
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažni	Sumažėjusi kūno masė

\*Šios nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu vien PegIntron vartojusiems pacientams pasireiškė dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ).

# Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų suaugusiems asmenims tyrimai

Dažniausiai neutropenija ir trombocitopenija buvo nesunkios (1 ir 2 laipsnio pagal PSO skalę). Buvo keli stipresnės neutropenijos atvejai pacientams, gydytiems rekomenduojamomis PegIntron ir ribavirino dozėmis (3 laipsnio pagal PSO skalę – 39 iš 186 (21 %) ir 4 laipsnio pagal PSO skalę – 13 iš 186 (7 %)).

Klinikiniame tyrime maždaug 1,2 % pacientų, gydytų PegIntron arba interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu, pranešė apie gyvybei pavojingus psichikos sutrikimus gydymo metu. Tie sutrikimai buvo mintys apie savižudybę ir bandymus nusižudyti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai širdies ir kraujagyslių sistemoje (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susiję su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus interferono alfa vartojimą, anksčiau širdies ligomis neturintiems ligoniams pasitaikė retai.

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Gydant alfa-interferonais pranešama apie retai pasitaikančius oftalmologinius pažeidimus - retinopatijas (įskaitant ir geltonosios dėmės edemą), tinklainės hemoragijas, tinklainės arterijų ir venų okliuziją, tinklainės eksudatus, sumažėjusį regėjimo aštrumą ar susiaurėjusį akiplotį, regos nervo uždegimą ir regos nervo disko edemą (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta, kad vartojantiems alfa-interferonus atsiranda įvairūs autoimuniniai ir dėl imuninės sistemos sutrikimo atsiradę pažeidimai, tokie kaip skydliaukės pažeidimai, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas (naujas ar pasunkėjęs), idiopatinė ir trombozinė trombocitopeninė purpura, vaskulitas, neuropatijos, įskaitant mononeuropatijas ir *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromą (žr. 4.4 skyrių).

### HCV ir ŽIV koinfekuoti pacientai

#### Saugumo duomenų santrauka

Tyrimų metu HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, buvo pastebėtas dar ir kitoks nepageidaujamas poveikis (jo nepastebėta pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurio dažnis buvo > 5 %: burnos kandidozė (14 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gamaglutamiltransferazės kiekio padidėjimas (9 %), nugaros skausmas (5 %), amilazės kiekio padidėjimas kraujyje (6 %), pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (5 %), citolizinis hepatitas (6 %), lipazės kiekio padidėjimas (6 %) ir galūnių skausmas (6 %).

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Toksinis poveikis mitochondrijoms

Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) gydytiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie nuo HCV infekcijos vartojo ribavirino, buvo toksinio poveikio mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozės atvejų (žr. 4.4 skyrių).

##### HCV ir ŽIV infekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys

Nors HCV ir kartu ŽIV infekuotiems ligoniams toksinis poveikis kraujodarai (neutropenija, trombocitopenija ir anemija) pasireiškė dažniau, jiems dažniausiai užtekdamo pakeisti dozę, o gydymą prieš laiką reikėdavo nutraukti retai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems PegIntron ir kartu ribavirinu, kraujo sutrikimų atsirado dažniau negu gydytiems interferonu alfa-2b ir kartu ribavirinu. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) PegIntron ir kartu ribavirinu gydytų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm<sup>3</sup> ir 4 % (8/194) ligonių trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50 000/mm<sup>3</sup>. 12 % (23/194) PegIntron ir ribavirino deriniu gydytų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

##### CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas

Gydymas PegIntron ir ribavirino deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau be procentinės CD4+ ląstelių dalies sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekis atsistatė. Gydymas PegIntron ir ribavirino deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba stebėjimo metu neturėjo. Koinfekuotiems pacientams, kurių organizme CD4+ ląstelių yra < 200 /μl, saugumo duomenų yra mažai (N = 25) (žr. 4.4 skyrių).

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno preparato poveikį ir numatyti galimą sutaptį su PegIntron ir ribavirino derinio toksiniu poveikiu.

### Vaikų populiacija

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi PegIntron ir ribavirino deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir kūno masės netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams yra panašus į suaugusiųjų, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas vaikams ir paaugliams, – augimo slopinimas. Gydant PegIntron ir ribavirino deriniu iki 48 savaičių buvo stebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu kūno masės netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis kūno masės bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 procentilių ir 8 procentiliai) ir augimo greitis buvo slopinamas (< 3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis kūno masės ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis < 3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti devyniasdešimt keturi iš 107 tiriamųjų. Poveikiai augimui buvo mažesni 24 savaites gydytiems tiriamiesiems, nei gydytiems 48 savaites. Nuo gydymo pradžios iki

ilgalaikės stebėsenos pabaigos 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilė sumažėjo 1,3 procentilės, o gydytų 48 savaites – 9,0 procentilės. Dvidešimt keturių procentų tiriamųjų (11 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 40 % tiriamųjų (19 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 15 procentilių, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusia procentile. Buvo pastebėta, kad vienuolikai procentų tiriamųjų (5 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 13 % tiriamųjų (6 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 30 procentilių, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusia procentile. Kūno masės pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,3 ir 5,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. KMI pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,8 ir 7,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems.

Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikės stebėsenos metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinę brandą. Ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, lyginant su bendrąja populiacija, stebėtas gydymo fazės metu, 48 savaites gydytiems vaikams visiškai neatsitaisėjo iki pat ilgalaikės stebėsenos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Šio klinikinio tyrimo gydymo fazės metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos pirmiesiems tiriamiesiems buvo karščiavimas (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (35 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos. Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107), ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje gydymo metu pasireiškusių svarbių nepageidaujamos reakcijos buvo nerimumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija / prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotirozė (2 %). 5 pacientams buvo paskirtas hipotirozės / padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

#### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

Apie toliau nurodytas su gydymu susijusias nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta tyrimo su vaikais ir paaugliais, gydytais PegIntron ir ribavirino deriniu, metu. Šios nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 7 lentelėje, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnumą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retos ( $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retos ( $< 1/10\ 000$ ) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**7 lentelė. Klinikinio tyrimo su vaikais ir paaugliais, gydytais PegIntron ir ribavirino deriniu, metu labai dažnai, dažnai ir nedažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Dažni	Grybelinė infekcija, gripas, burnos pūslelinė, vidurinės ausies uždegimas, streptokokinis faringitas, nosiaryklės uždegimas, sinusitas
Nedažni	Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, <i>herpes zoster</i> , celiulitas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas
<b> kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anemija, leukopenija, neutropenija
Dažni	Trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	Hipotirozė
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas
<b>Psichikos sutrikimai</b>	

Dažni	Mintys apie savižudybę <sup>s</sup> , bandymas nusižudyti <sup>s</sup> , depresija, agresija, emocinės reakcijos labilumas, pyktis, ažitacija, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, nemiga
Nedažni	Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmariški sapnai
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas
Dažni	Skonio pojūčio pakitimas, sinkopė, dėmesio sutrikimas, mieguistumas, prasta miego kokybė
Nedažni	Neuralgija, letargija, parestezija, hipestezija, psichomotorinis hiperaktyvumas, tremoras
<b>Akių sutrikimas</b>	
Dažni	Akių skausmas
Nedažni	Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neryškus matymas, šviesos baimė
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažni	Palpitacijos, tachikardija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni	Veido ir kaklo paraudimas
Nedažni	Hipotenzija, blyškumas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės laštos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Dažni	Kosulys, kraujavimas iš nosies, ryklės ir gerklų skausmas
Nedažni	Švokštimas, diskomfortas krūtinėje, rinorėja
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, pykinimas
Dažni	Viduriavimas, aftinis stomatitas, cheilozė, burnos opelės, diskomfortas skrandyje, burnos skausmas
Nedažni	Dispepsija, gingivitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Hepatomegalija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alopecija, sausa oda
Dažni	Niežėjimas, bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, aknė, eritema
Nedažni	Jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, odos lupimasis, pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos spalvos pokytis
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Mialgija, artralgija
Dažni	Kaulų ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse, nugaros skausmas
Nedažni	Raumenų kontraktūra, raumenų trūkčiojimas
<b>Įvykusių ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Nedažni	Proteinurija
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Nedažni	Moterys: dismenorėja
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Injekcijos vietos eritema, nuovargis, pireksija, sustingimas, į gripą panaši liga, astenija, skausmas, negalavimas, dirglumas

Dažni	Injekcijos vietos reakcija, injekcijos vietos niežėjimas, injekcijos vietos bėrimas, injekcijos vietos sausumas, injekcijos vietos skausmas, šalčio pojūtis
Nedažni	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, veido skausmas
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažni	Augimo tempo sulėtėjimas (tam tikram amžiui būdingo ūgio ir (arba) kūno masės sumažėjimas)
Dažni	Skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, tireoglobulino kiekio padidėjimas
Nedažni	Skyd liaukės antikūnų atsiradimas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	
Nedažni	Kontūzija

<sup>§</sup>Interferono alfa savo sudėtyje turinčių vaistinių preparatų klasės poveikis, pastebėtas suaugusiems ir vaikams taikant standartinį gydymą interferonu. PegIntron poveikis stebėtas suaugusiems pacientams.

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų vaikams ir paaugliams apibūdinimas*

Klinikinio tyrimo su PegIntron / ribavirinu metu dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pasireišę klinikinio tyrimo metu kai kuriems pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Pastebėta atveju, kai paskirtos dozės buvo viršijamos iki 10,5 karto. Didžiausia vieną parą vartota paros dozė buvo 1 200 mikrogramų. Šiame atveju, PegIntron perdozavimo metu nepageidaujamas poveikis atitiko žinomus vaisto saugumo duomenis, tik jis galėjo būti sunkesnis. Standartiniai metodai vaistinio preparato pašalinimui pagerinti, pvz., dializė, nebuvo veiksmingi. Specifinio priešnuodžio nuo PegIntron nėra, perdozavimo atveju rekomenduojama taikyti simptominių gydymą ir atidžiai stebėti pacientą. Esant galimybei vaistinį preparatą skiriantiems gydytojams patariama kreiptis į Apsinuodijimų kontrolės ir informacijos biurą (AKIB).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, interferonai, ATC kodas: L03AB10.

Rekombinantinis interferonas alfa-2b yra kovalentiškai sujungtas su monometoksipolietilenglikoliu, kai vidutiniškai 1 polimero molis pakeičiamas baltymo moliumi. Vidutinė molekulinė masė apytiksliai yra 31 300 daltonų, iš kurių baltymo dalis sudaro apie 19 300 daltonų.

#### Veikimo mechanizmas

Tyrimai atlikti *in vivo* ir *in vitro* rodo, kad biologinį PegIntron aktyvumą apsprendžia interferono alfa-2b sudėtinė dalis.

Interferonų aktyvumas ląstelėms pasireiškia tuomet, kai jie rišasi su specifiniais membranos receptoriais, esančiais ląstelės paviršiuje. Tyrimai su kitais interferonais parodė, kad jie pasižymi



rūšiniu specifiškumu. Vis dėlto manoma, kad tam tikros primatų rūšys, pvz., Rėzus beždžionės yra jautrios farmakodinaminei žmogaus I tipo interferonų stimuliacijai.

Prisijungę prie ląstelės membranos, interferonai skatina daugelį sudėtingų viduląstelių reiškinų, taip pat sužadina tam tikrus fermentus. Manoma, kad nuo šio proceso, arba bent jau jo dalies, priklauso įvairūs ląstelių atsakas į interferoną, įskaitant viruso replikacijos slopinimą virusu infekuotose ląstelėse, ląstelių dalijimosi slopinimą ir tokias imunomoduliacines savybes, kaip makrofagų fagocitinio aktyvumo skatinimas bei specifinio limfocitų citotoksiškumo ląstelėms-taikiniams didinimas. Bet kuri iš šių savybių gali būti svarbi terapiniam interferonų poveikiui.

Rekombinantinis interferonas alfa-2b taip pat slopina virusų replikaciją *in vivo* ir *in vitro*. Nors tikslus rekombinantinio interferono alfa-2b priešvirusinio veikimo mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad jis turi įtakos šeimininko ląstelių metabolizmui. Tokiu būdu stabdoma viruso replikacija, o jei ji vis tiek vyksta, likę virionų pirmtakai negali palikti ląstelės.

#### Farmakodinaminis poveikis

PegIntron farmakodinamika buvo tiriama su sveikais savanoriais, didinant vienkartinę dozę ir tiriant burnos temperatūros, funkcinų baltymų, tokių kaip kraujo serumo neopterinas ir 2'5'-oligoadenilatsintetazė (2'5'-OAS), koncentracijos pokyčius ir leukocitų bei neutrofilų kiekius. Asmenims, gavusiems PegIntron, buvo stebėtas nedidelis, nuo dozės priklausantis, kūno temperatūros pakilimas. Sušvirkštus vienkartinės PegIntron dozes nuo 0,25 iki 2,0 mikrogramų/kg kūno masės per savaitę, serumo neopterinio koncentracija didėjo priklausomai nuo dozės. Ketvirtosios savaitės pabaigoje neutrofilų ir leukocitų kiekio sumažėjimas priklausė nuo PegIntron dozės.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas – suaugusieji

*Triterapija PegIntron, ribavirinu ir bocepreviru*  
Žiūrėkite bocepreviro PCS.

#### *Monoterapija PegIntron bei biterapija PegIntron ir ribavirinu*

##### Anksčiau negydyti pacientai

Buvo atlikti du kertiniai tyrimai. Vienas (C/177-010) – PegIntron monoterapija, kitas (C/198-580) – PegIntron ir ribavirino derinys. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu C, kurių patvirtino teigiami HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) rezultatai (> 30 TV/ml), kepenų biopsija, kurios metu histologiskai buvo patvirtinta lėtinio hepatito diagnozė, nebuvo kitų lėtinio hepatito priežasčių bei buvo pakitęs kraujo serumo ALT.

Tyrimė, kai buvo gydoma tik PegIntron, iš viso dalyvavo 916 anksčiau negydytų pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, kuriems buvo skiriama PegIntron (0,5 mikrogramo/kg, 1,0 mikrogramas/kg ir 1,5 mikrogramo/kg per savaitę) vienerius metus, po to tiriamieji buvo stebimi šešis mėnesius. Be to, 303 pacientai buvo gydomi interferonu alfa-2b (3 milijonai TV [mln. TV] tris kartus per savaitę), kaip palyginamuoju vaistui. Šie tyrimai parodė, kad gydymas PegIntron buvo sėkmingesnis nei gydymas interferonu alfa-2b (8 lentelė).

Tyrimė, kai buvo skiriama PegIntron ir ribavirino kombinacija, 1 530 anksčiau negydytų pacientų buvo gydomi vienerius metus, taikant vieną iš šių schemų:

- PegIntron (1,5 mikrogramo/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg per dieną), (n = 511);
- PegIntron (1,5 mikrogramo/kg per savaitę vieną mėnesį, po to – 0,5 mikrogramo/kg per savaitę 11 mėnesių) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg per dieną), (n = 514);
- Interferonas alfa-2b (3 mln. TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg per dieną), (n = 505).

Šiame tyrime gydymas PegIntron (1,5 mikrogramo/kg per savaitę) ir ribavirino deriniu buvo žymiai efektyvesnis nei gydymas interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu (8 lentelė), ypač pacientams, kurie buvo užsikrėtę 1 genotipo virusais (9 lentelė). Stabilus atsakas buvo vertinamas pagal atsaką, praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Žinoma, kad HCV genotipas bei pradinis viruso kiekis yra prognostiniai faktoriai, nuo kurių priklauso atsako rodikliai. Vis dėlto šiame tyrime buvo parodyta, kad atsako rodikliai taip pat priklauso nuo ribavirino, vartojamo kartu su PegIntron arba interferonu alfa-2b, dozės. Tie pacientai, kuriems buvo skirta > 10,6 mg/kg ribavirino (800 mg dozė vidutiniam 75 kg kūno masės pacientui), nepriklausomai nuo viruso genotipo bei jo pradinio kiekio, žymiai geriau reagavo į gydymą, lyginant su pacientais, kuriems buvo skirta ≤ 10,6 mg/kg ribavirino (9 lentelė), o ligonių, gavusių > 13,2 mg/kg ribavirino, atsako rodikliai buvo dar aukštesni.

**8 lentelė. Stabilus virusinis atsakas (% HCV neigiami pacientai)**

Gydymo schema	PegIntron monoterapija				PegIntron + ribavirinas		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Pacientų skaičius	304	297	315	303	511	514	505
Atsakas gydymo pabaigoje	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Stabilus atsakas	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	41 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogramo/kg  
P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogramo/kg  
P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogramo/kg  
I Interferonas alfa-2b 3 mln.TV  
P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramo/kg) + ribavirinas (800 mg)  
P 0,5/R PegIntron (1,5 mikrogramo/kg – 0,5 mikrogramo/kg) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg)  
I/R Interferonas alfa-2b (3 mln.TV) + ribavirinas (1 000 mg / 1 200 mg)  
\* p < 0,001 P 1,5 lyginant su I  
\*\* p = 0,0143 P 1,5/R lyginant su I/R

**9 lentelė. Stabilus atsako rodmenys gydant PegIntron + ribavirinu (pagal ribavirino dozę, genotipą ir viruso koncentraciją)**

HCV genotipas	Ribavirino dozė (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipai	Visa	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1 genotipas	Visa	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1 genotipas ≤ 600 000 TV/ml	Visa	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1 genotipas > 600 000 TV/ml	Visa	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	Visa	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogramų/kg) + ribavirinas (800 mg)  
P 0,5/R PegIntron (1,5 mikrogramų/kg – 0,5 mikrogramų/kg) + ribavirinas (1 000 mg/1 200 mg)  
I/R Interferonas alfa-2b (3 mln.TV) + ribavirinas (1 000 mg/1 200 mg)

Tyrime, kai buvo gydoma vien tik PegIntron, gyvenimo kokybė buvo žymiai mažiau paveikta, vartojant 0,5 mikrogramo/kg PegIntron, negu vartojant arba 1,0 mikrogramą/kg PegIntron kartą per savaitę arba 3 mln. TV interferono alfa-2b tris kartus per savaitę.

Atskiro tyrimo metu 224 pacientai, infekuoti 2 ar 3 genotipo virusu, gavo PegIntron 1,5 mikrogramo/kg po oda, kartą per savaitę, kartu su 800 mg – 1 400 mg ribavirino per burną 6 mėnesius (skaičiuojant pagal kūno masę; tik trys pacientai, sveriantys > 105 kg, gavo 1 400 mg dozę) (10 lentelė). Dvidešimt keturi procentai turėjo laiptinę fibrozę ar cirozę (3/4 pagal Knodell).

**10 lentelė. Virusinis atsakas pabaigus gydymą, stabilus virusinis atsakas ir recidyvas pagal HCV genotipą ir viruso koncentraciją\***

	PegIntron 1,5 µg/kg kartą per savaitę ir ribavirino 800 mg – 1 400 mg per parą		
	Atsakas pabaigus gydymą	Stabilus virusinis atsakas	Recidyvas
Visi tiriamieji	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 genotipas	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 TV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 TV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3 genotipas	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 TV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 TV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\* Stabilus virusinis atsakas buvo nustatomas bet kuriam asmeniui, kurio HCV-RNR buvo neišmatuojamas 12 savaitę po gydymo ir kuriam nebuvo gauta duomenų 24 savaitę po gydymo. Bet kuris asmuo, kuriam nebuvo gauta duomenų 12 savaitę po gydymo lango laikotarpiu ir vėliau, buvo laikomas kaip neišmatuojamas į gydymą 24 savaitę.

Šio tyrimo metu 6 mėnesius trukęs gydymas buvo geriau toleruojamas nei vienerius metus trunkantis gydymas pagrindiniame derinio tyrime; gydymą nutraukė 18 % tiriamųjų, lyginant su 14 %, dozė reikėjo keisti 18 % tiriamųjų, lyginant su 49 % pagrindiniame tyrime.

Nepalyginamajame tyrime dalyvavę 235 pacientai, infekuoti 1 genotipu ir su maža viremija (< 600 000 TV/ml), gavo PegIntron po 1,5 mikrogramo/kg po oda vieną kartą per savaitę derinyje su pagal kūno masę skiriamu ribavirinu. Per 24 savaitę bendras stabilaus atsako dažnis buvo 50 %. Keturiasdešimt vienam procentui asmeniui (97/235) 4-ąją gydymo savaitę ir 24-ąją gydymo savaitę HCV-RNR plazmoje nebuvo aptinkama. Šiame pogrupyje buvo stebėtas 92 % (89/97) stabilaus virusinio atsako dažnis. Šio pacientų pogrupio didesnis stabilaus atsako dažnis buvo nustatytas taikant išankstinę analizę (n = 49) ir vėliau patvirtintas (n = 48).

Neišsamūs istorinės patirties duomenys parodo, kad 48 savaitę trukmės gydymas gali būti siejamas su didesniu stabilaus atsako dažniu (11/11) ir mažesne recidyvo rizika (0/11, lyginant su 7/96 po 24 gydymo savaitę).

Didelio randomizuoto tyrimo metu buvo lyginamas 48 savaitę trukmės gydymo kurso saugumas ir veiksmingumas 5 070 anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo viruso sukeltu lėtiniu hepatitisu. Jiems buvo skiriami 2 gydymo PegIntron / ribavirino deriniu režimai [1,5 mikrogramo/kg ir 1 mikrogramo/kg PegIntron po oda kartą per savaitę kartu su ribavirinu, kurio per burną vartojama 800 mg – 1 400 mg per parą (dozė dalinama į dvi dalis)] ir 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a, vartojamo kartą per savaitę po oda, kartu su ribavirinu, kurio per burną vartojama 1 000 mg – 1 200 mg per parą (dozė dalinama į dvi dalis). Atsakas į gydymą buvo vertinamas pagal stabilų virusinį atsaką (SVA), kuris pasireiškia, kai 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkama (žr. 11 lentelę).

**11 lentelė. Virusinis atsakas 12-ąją gydymo savaitę, pabaigus gydymą, atkryčių skaičius\* ir stabilus virusinis atsakas (SVA)**

Gydymo grupė	Pacientų skaičius (%)		
	1,5 µg/kg PegIntron ir ribavirinas	1 µg/kg PegIntron ir	180 µg peginterferonas

		ribavirinas	alfa-2a ir ribavirinas
12-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atsakas pabaigus gydymą	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Atkrytis	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Stabilus virusinis atsakas (SVA)	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVA pacientams, kuriems 12-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (HCV-RNR analizės rezultatas, kai žemutinė aptinkamumo riba yra 27 TV/ml.

Ankstyvo virusinio atsako stoka iki 12-osios gydymo savaitės (HCV-RNR aptinkama, kurios sumažėjimas nuo gydymo pradžios yra  $< 2 \log_{10}$ ) buvo gydymo nutraukimo kriterijus.

Visose trijose gydymo grupėse stabilaus virusinio atsako atvejų skaičius buvo panašus. Afroamerikiečių kilmės pacientus (jiems yra blogas HCV išgydymo prognostinis faktorius) gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo retesnis nei gydant 1 mikrogramo/kg PegIntron doze. Gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo retesnis pacientams, sergantiems kepenų ciroze, pacientams, kurių ALT kiekis normalus, pacientams, kurių viremija gydymo pradžioje buvo  $> 600\,000$  TV/ml bei pacientams, vyresniems kaip 40 metų. Europidams stabilus virusinis atsakas pasireiškė dažniau nei afroamerikiečiams. 24 % pacientų, kuriems gydymo pabaigoje HCV-RNR buvo neaptinkama, pasireiškė atkrytis.

*Stabilaus virusinio atsako numatymas – anksčiau negydyti pacientai.* Virusinis atsakas 12 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 2-log arba neaptinkama HCV-RNR. Virusinis atsakas 4-ąją gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 1-log arba neaptinkama HCV-RNR. Pagal šiuos laikotarpius (4 ir 12 gydymo savaitės) galima prognozuoti stabilų virusinį atsaką (12 lentelė).

**12 lentelė. Virusinio atsako prognozinė vertė gydant 1,5 mikrogramo/kg PegIntron ir 800 mg – 1 400 mg ribavirino deriniu**

	Neigiama			Teigiama		
	Nėra atsako į gydymą	Nėra stabilaus virusinio atsako	Neigiama prognozinė vertė	Atsakas į gydymą	Nėra stabilaus virusinio atsako	Teigiama prognozinė vertė
<b>1 genotipas*</b>						
<b>Iki 4 savaitės *** (n = 950)</b>						
HCV-RNR neigiamas	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNR Neigiamas arba viremijos sumažėjimas $\geq 1 \log$	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Iki 12-osios savaitės*** (n = 915)</b>						
HCV-RNR neigiamas	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)

HCV-RNR neigiamas arba viremijos sumažėjimas $\geq 2$ log	206	205	N/A <sup>†</sup>	709	402	57 % (402/709)
<b>2 / 3 genotipas**</b>						
<b>Iki 12-osios savaitės (n = 215)</b>						
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas $\geq 2$ log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

\* 1 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 48 savaites

\*\* 2 / 3 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 24 savaites

\*\*\* Pateikti rezultatai yra iš vieno laiko momento. Pacientams galėjo būti nepateiktas arba skirtingas rezultatas 4-ąją arba 12-ąją savaitę.

<sup>†</sup> Protokole buvo naudojami šie kriterijai: jei 12-ąją savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios  $< 2 \log_{10}$ , gydymas buvo nutraukiamas. Jeigu 12-ąją savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios  $\geq 2 \log_{10}$ , HCV-RNR tyrimas atliekamas 24-ąją savaitę, ir, jei tada teigiamas, gydymas nutraukiamas.

Pacientų, gydytų PegIntron monoterapija, stabilus atsako neigiama prognozė buvo 98 %.

#### HCV ir ŽIV koinfekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **13 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC, P02017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi PegIntron (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi PegIntron (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo  $< 800\,000$  TV/ml (*Amplacor*). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

**13 lentelė. HCV ir ŽIV koinfekuočių pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo PegIntron ir ribavirinu**

	Tyrimas 1 <sup>1</sup>			Tyrimas 2 <sup>2</sup>		
	PegIntron (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg per parą)	Interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg per parą)	P reikšmė <sup>a</sup>	PegIntron (100 µg arba 150 <sup>c</sup> µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg per parą) <sup>d</sup>	Interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg per parą) <sup>d</sup>	P reikšmė <sup>b</sup>
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų;

a - p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą

b - p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą

c - < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 mikrogramų per savaitę PegIntron, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 mikrogramų per savaitę PegIntron.

d - < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60 kg – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

<sup>1</sup> Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAAMA 2004; 292 (23); 2839-2848

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

### Histologinis atsakas

Atliekant Tyrimą 1, prieš gydymą ir po jo 210 pacientų iš 412 tiriamųjų (51 %) buvo padaryta kepenų biopsija. Pacientams, gydytiems PegIntron ir ribavirino deriniu, sumažėjo *Metavir* rodmuo ir *Ishak* laipsnis. Į gydymą reagavusiems pacientams šis sumažėjimas buvo reikšmingas (*Metavir*: - 0,3, *Ishak*: - 1,2), į gydymą nereagavusiems – stabilus (*Metavir*: - 0,1, *Ishak*: - 0,2). Maždaug trečdalis nuolat į gydymą reagavusių pacientų būklė palengvėjo ir nė vienas ji nepasunkėjo. Šio tyrimo metu fibrozė nesumažėjo. Pacientams, infekuotiems 3 genotipo HCV, reikšmingai palengvėjo riebalinė kepenų distrofija.

### Pakartotinis gydymas PegIntron ir ribavirinu, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

Tyrimo, kuriame nebuvo lyginamosios grupės, metu 2 293 pacientai, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia fibroze ir kuriems ankstesnis gydymas interferono alfa ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, buvo iš naujo gydomi PegIntron (kartą per savaitę po oda leista 1,5 mikrogramo/kg kūno svorio dozė) ir kartu ribavirino (jo dozė nustatyta pagal kūno svorį). Ankstesnis gydymas buvo laikomas nesėkmingu, jei pasireiškė atkrytis arba jei ilgčiau į gydymą nereagavo (HCV-RNR tyrimas, atliktas po mažiausiai 12 gydymo savaitių, buvo teigiamas (nustatyta, kad HCV-RNR yra)).

Pacientai, kuriems HCV-RNR nebuvo aptiktas 12-ą gydymo savaitę, toliau buvo gydomi 48 savaites ir, pabaigus gydymą, buvo stebimi 24 savaites. Atsakas dvyliktą savaitę buvo nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas po 12 savaičių gydymo. Stabilus virusinis atsakas yra nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas 24 savaitę po gydymo (14 lentelė).

### 14 lentelė. Atsako į pakartotinį gydymą dažnis, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

	Pacientai, kuriems HCV-RNR neaptinkamas 12-ą gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai				Bendra populiacija*
	Interferonas alfa ir ribavirinas		Peginterferonas alfa ir ribavirinas		
	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI
Visi	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Ankstesnis atsakas					
Atkrytis	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
1/4 genotipas	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0

2/3 genotipas	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
RN	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 (188/1 385) 11,2; 15,9
1/4 genotipas	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
2/3 genotipas	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
Genotipas					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 840) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	18,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrozės skalės įvertinimas					
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 (78/240)	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
Pradinis virusų kiekis kraujyje					
Didelis virusų kiekis kraujyje (> 600 000 TV/m l)	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 (239/1 441) 14,1; 19,1
Mažas virusų kiekis kraujyje (≤ 600 000 TV/m l)	48,3 (269/557)	52,8 (169/269) 50,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

RN: Reakcijos (atsako į gydymą) nebuvimas nustatomas, jei HCV-RNR nustatymo serume ar plazmoje tyrimas po mažiausiai 12 gydymo savaičių būna teigiamas.

HCV-RNR plazmoje tiriama centrinėje laboratorijoje, naudojant tyrimais paremtą kiekybinį polimerazės grandinės reakcijos tyrimą.

\*Į numatytą gydyti populiaciją įtraukti 7 pacientai, kuriems mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo negalėjo būti patvirtinta.

Iš viso mažiau kaip 26 % (821/2 286) pacientų plazmoje 12 gydymo savaitę buvo toks kiekis HCV-RNR, kurio negalima nustatyti, naudojant tyrimais paremtą testą (mažiausia koncentracija, kurią galima nustatyti – 25 TV/ml). 56 % (463/823) šio pogrupio ligonių pasireiškė stabilus virusinis atsakas.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu ar nepegiliuotu interferonu buvo nesėkmingas ir kuriems 12-ąją savaitę testas buvo neigiamas, stabilaus atsako dažnumas buvo atitinkamai 59 % ir 59 %. 188 iš 480 pacientų, kuriems 12-ąją gydymo savaitę viremija sumažėjo > 2 log, tačiau virusas buvo nustatomas, tęsė gydymą. 12 % šių pacientų pasireiškė stabilus virusinis atsakas.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu buvo nesėkmingas, mažiau buvo tikėtina pasiekti atsaką į pakartotinį gydymą po 12 savaičių lyginant su pacientais, kuriems buvo nesėkmingas gydymas nepegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu (atitinkamai 12,4 % ir 28,6 %). Tačiau, esant atsakui į gydymą 12-ąją savaitę, buvo nedidelis stabilaus virusinio atsako skirtumas, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar atsako į ankstesnį gydymą.

### Duomenys apie ilgalaikį veiksmingumą - suaugusieji

Dideliame ilgalaikio stebėjimo tyrime dalyvavo 567 ligoniniai, anksčiau dalyvavę PegIntron (kartu su ribavirinu arba be jo) tyrime. Tyrimo tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas (SVA) ir kokią neigiamą poveikį klinicinei baigčiai sukelia besitęsianti virusinė infekcija. 327 pacientai baigė mažiausiai 5 metus trukusį ilgalaikį stebėjimą, ir tik 3 iš 366 asmenų, kuriems buvo pasireiškęs stabilus atsakas, atkrito.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad stabilus atsakas ilgiau kaip 5 metus laikėsi 99 % (95 % PI: 98-100 %) visų pacientų. Po HCV gydymo PegIntron (kartu su ribavirinu arba be jo) atsiradęs SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Visgi tai nesutrukdo nepageidaujamiems kepenų sutrikimams (įskaitant kepenų karcinomą) atsirasti ligoniams, kurie serga kepenų ciroze.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas – vaikų populiacija

3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi ribavirinu 15 mg/kg per parą ir PegIntron 60 mikrogramų/m<sup>2</sup> kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites, o baigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europiečiai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, galimos nepageidaujamos reakcijos, PegIntron ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti 15 lentelėje.

**15 lentelė. Stabilus virusinio atsako reikšmės (n<sup>a,b</sup> (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi tiriamieji (n = 107)**

	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 genotipas <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius pacientų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius pacientų, užsikrėtusių tam tikro genotipo virusu ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml) buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml) buvo gydyti 48 savaites.

### Duomenys apie ilgalaikį veiksmingumą – vaikų populiacija

Po gydymo daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 94 lėtiniu hepatitu sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikį stebėjimą tyrimą. Iš jų šešiasdešimt trims vaikams atsakas išliko tvarus. Šio stebėjimo tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilaus virusologinio atsako (SVA) trukmę bei įvertinti besitęsiančio virusų nenustatymo poveikį pacientų, kurių atsakas po 24 arba 48 savaitžių trukmės gydymo peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu 24 savaites išliko tvarus, klinikinėms baigtims. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas buvo tvarus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirtieji vaikai, kuriems buvo nustatytas SVA, per minėtus 5 stebėsenos metus ligos atkryčio nepatyrė.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

PegIntron yra polietilenglikoliu modifikuotas („pegiliuotas“) interferono alfa-2b darinys, kuris dažniausiai susideda iš monopegiliuotų izomerų. Pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis negu „nepegiliuoto“ interferono alfa-2b. PegIntron gali virsti „nepegiliuotu“ laisvu interferonu alfa-2b. Pegiliuotų izomerų biologinis aktyvumas yra kokybiškai panašus į interferono alfa-2b, bet šiek tiek silpnesnis.



Sušvirktus PegIntron dozę po oda, didžiausia koncentracija kraujo serume pasiekama praėjus 15-44 valandoms ir išsilaiko iki 48-72 valandų po dozės įvedimo.

PegIntron  $C_{max}$  ir AUC didėja priklausomai nuo dozės. Vidutinis pasiskirstymo tūris yra 0,99 l/kg.

Suvartojus keletą dozių, kaupiasi imunoreaktyvūs interferonai. Tačiau, atlikus biologinio aktyvumo analizę, stebimas tik labai menkas aktyvumo padidėjimas.

Vidutinis (SN) PegIntron pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 40 valandų (13,3 valandos), o klirensas – 22,0 ml/val./kg. Interferonų klirensas žmogaus organizme mechanizmai nėra visiškai išaiškinti. Vis dėlto šalinimas per inkstus gali sudaryti tik labai nedidelę (maždaug 30 %) PegIntron klirenso dalį.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų klirensas sudaro apie 30 % viso PegIntron klirenso. Sušvirktus vienkartinę dozę (1,0 mikrogramo/kg kūno masės) pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi,  $C_{max}$ , AUC ir pusinės eliminacijos periodas didėjo priklausomai nuo inkstų nepakankamumo laipsnio.

Suvartojus keletą PegIntron dozių (po 1,0 mikrogramą/kg po oda, skiriant kartą per savaitę keturias savaites), PegIntron klirensas sumažėja vidutiniškai 17 % vidutinį inkstų nepakankamumą turintiems pacientams (kreatinino klirensas 30-49 ml/minutę) ir vidutiniškai iki 40 % sunkių inkstų nepakankamumą turintiems pacientams (kreatinino klirensas 15-29 ml/minutę), lyginant su normalią inkstų funkciją turinčiais pacientais. Remiantis vienkartinės dozės duomenimis, klirensas buvo panašus tarp pacientų su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu ir nedializuotų, bei pacientų, kurie buvo dializuojami. Monoterapijai skiriamą PegIntron dozę reikia sumažinti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/minutę, negalima gydyti PegIntron ir ribavirino deriniu (biterapija ar triterapija) (žr. 4.3 skyrių).

Dėl interferono farmakokinetikos ženklaus kitamumo tarp įvairių asmenų, pacientus su sunkiu inkstų nepakankamumu gydymo PegIntron laikotarpis rekomenduojama atidžiai stebėti (žr. 4.2 skyrių).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

PegIntron farmakokinetika nebuvo įvertinta pacientams, turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

#### Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Sušvirktus vienkartinę 1,0 mikrogramų/kg PegIntron dozę po oda, farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus nebuvo nustatyta. Duomenys, gauti atlikus tyrimus su senyvais pacientais, rodo, kad nebūtina keisti PegIntron dozę atsižvelgiant į senyvą amžių.

#### Vaikų populiacija

Kartotinių PegIntron ir ribavirino (kapsulių ir geriamojo tirpalo) dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems 60 mikrogramų/m<sup>2</sup>/per savaitę PegIntron doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reikšmė tarp dozavimo tūrinių valų yra 58 % (90 % PI: 141-177 %) didesnė nei suaugusiesiems, gydomiems 1,5 mikrogramo/kg per savaitę doze.

#### Interferoną neutralizuojantys faktoriai

Interferoną neutralizuojančių faktorių analizė buvo atlikta tiriant pacientų, klinikinio tyrimo metu vartojusių PegIntron, kraujo serumo pavyzdžius. Interferoną neutralizuojantys faktoriai yra antikūnai, kurie neutralizuoja priešvirusinį interferono poveikį. Klinikinis neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnis pacientams, gavusiems 0,5 mikrogramo/kg kūno masės PegIntron, yra 1,1 %.

### Patekimas į sėklos skystį.

Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### PegIntron.

Šalutiniai reiškiniai, kurie nebuvo nustatyti klinikinių tyrimų metu, nepasireiškė ir toksiškumo tyrimuose su beždžionėmis. Šių tyrimų trukmė buvo apribota iki keturių savaičių, nes daugumai beždžionių susidarė autoantikūnų.

Nėra atlikta reprodukcinio tyrimų su PegIntron. Įrodyta, kad interferonas alfa-2b sukelia abortus primatams. Panašu, kad PegIntron irgi gali sukelti šį poveikį. Poveikis vaisingumui nėra nustatytas. Nežinoma, ar šio vaistinio preparato komponentų patenka į eksperimentinių gyvūnų ar motinos pieną (žr. 4.6 skyriuje atitinkamą nėštumo ir žindymo informaciją apie žmones). PegIntron nesukėlė genotoksinio pavojaus.

Santykiniis monometokspolietilenglikolio (mPEG), kuris atsiskiria nuo PegIntron medžiagų apykaitos metu *in vivo*, netoksiškumas buvo įrodytas ikiklinikiniais ūminio ir poūmio toksiškumo tyrimais su graužikais ir beždžionėmis, standartiniais embriono-vaisiaus vystymosi ir mutageniškumo *in vitro* tyrimais.

#### PegIntron + ribavirinas.

Vartojant kartu su ribavirinu, PegIntron nesukėlė jokių papildomų reiškinų, kurie nebuvo pastebėti su kiekviena šių veikliųjų medžiagų atskirai. Svarbiausias su gydymu susijęs šalutinis reiškinys buvo grįžtamoji, nuo silpno iki vidutinio laipsnio anemija, kurios sunkumo laipsnis buvo didesnis nei vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai.

Tyrimų ištirti gydymo PegIntron poveikį augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgesiui, su jaunais gyvūnais nebuvo atlikta. Ikiklinikinių toksiškumo tyrimų rezultatai su jaunais gyvūnais rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių jaunikų, kuriems buvo skirtas ribavirinas, augimo sumažėjimą (jei PegIntron bus vartojamas kartu su ribavirinu, žr. Rebetol PCS 5.3 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai

Dinatrio vandensilio fosfatas, bevandenis

Natrio divandensilio fosfatas dihidratas

Sacharozė

Polisorbatas 80

#### Tirpalas

Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Prieš paruošimą

3 metai.

## Paruošus

Tirpalo fizikinės ir cheminės savybės, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas. Dėl galimo mikrobinio užterštumo, vaistą reikia suvartoti iškart. Jei tirpalas nesuvartojamas iš karto, pacientas pats atsako už tirpalo saugojimo laiką ir sąlygas. Tirpalas negali būti ilgiau saugomas kaip 24 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Milteliai ir tirpiklis yra dviejų kamerų užtaise (I tipo flintstiklas) ir atskirtų bromobutilo guminių stūmoklių. Iš vienos pusės užtaisas užsandarintas polipropileniniu dangteliu su gumine bromobutilo juoste, o iš kitos pusės yra guminis bromobutilo stūmoklis.

PegIntron tiekiamas šiomis pakuotėmis

- 1 užpildytas švirkštiklis (CLEARCLICK) su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui, 1 adata ("Push-On Needle"), 2 tamponai;
- 4 užpildyti švirkštikliai (CLEARCLICK) su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui, 4 adatos ("Push-On Needle"), 8 tamponai;
- 12 užpildytų švirkštiklių (CLEARCLICK) su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui, 12 adatų ("Push-On Needle"), 24 tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekami tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prieš švirkšdami, išimkite PegIntron užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo ir leiskite tirpalui sušilti iki kambario temperatūros (ne daugiau nei 25 °C).

PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekvieno užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK) turinį praskiedus tirpikliu (injekciniu vandeniu), kuris yra dviejų kamerų užtaise, gaunama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė. Paruošto tirpalo koncentracija – 50 mikrogramų/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekvieno užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK) turinį praskiedus tirpikliu (injekciniu vandeniu), kuris yra dviejų kamerų užtaise, gaunama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė. Paruošto tirpalo koncentracija – 80 mikrogramų/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekvieno užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK) turinį praskiedus tirpikliu (injekciniu vandeniu), kuris yra dviejų kamerų užtaise, gaunama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė. Paruošto tirpalo koncentracija – 100 mikrogramų/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekvieno užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK) turinį praskiedus tirpikliu (injekciniu vandeniu), kuris yra dviejų kamerų užtaise, gaunama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė. Paruošto tirpalo koncentracija – 120 mikrogramų/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekvieno užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK) turinį praskiedus tirpikliu (injekciniu vandeniu), kuris yra dviejų kamerų užtaise, gaunama iki 0,5 ml tirpalo. Nedidelis PegIntron kiekis prarandamas matuojant ir švirkščiant dozę. Todėl kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra truputį daugiau tirpiklio ir PegIntron miltelių; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė. Paruošto tirpalo koncentracija – 150 mikrogramų/0,5 ml.

Praskiedus miltelius kaip rekomenduojama, uždėjus adatą ir pamatavus paskirtą dozę, PegIntron švirkščiamas po oda. Išsamios ir iliustruotos rekomendacijos pateiktos priede prie pakotos lapelio.

Kaip ir vartojant kitus parenterinius vaistinius preparatus, prieš pradėdant vartoti, tirpalas pirmiausiai turi būti apžiūrimas. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Neginijama vartoti, jei tirpalo spalva yra pakitusi ar atsirado nuosėdų. Suvartojus dozę, PegIntron užpildytas švirkštiklis ir jame esantis nesunaudotas tirpalas turi būti išmetami pagal šalies reikalavimus.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/00/131/031  
EU/1/00/131/032  
EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/00/131/035  
EU/1/00/131/036  
EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/00/131/039  
EU/1/00/131/040  
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/00/131/043  
EU/1/00/131/044  
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
EU/1/00/131/047  
EU/1/00/131/048  
EU/1/00/131/050

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2000 m. gegužės 25 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. gegužės 25 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

## II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UZ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokola**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

• pateikiantis Europos vaistų agentūrai;

• kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**



# Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**PegIntron 50 mikrogramų dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, kuriuos praskiedus kaip rekomenduojama gaunama 50 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Vienoje tirpiklio ampulėje yra 0,7 ml injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai

6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės

12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų

50 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suširkštus reikiamą dozę, tirpalo likutis turi būti sunaikintas.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/001 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė)  
EU/1/00/131/002 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas)  
EU/1/00/131/003 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/004 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai)  
EU/1/00/131/005 (6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/026 (12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 50 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron 50 mikrogramų – miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 50 mikrogramų injekcinių miltelių  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**PegIntron 80 mikrogramų dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, kuriuos praskiedus kaip rekomenduojama gaunama 80 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Vienoje tirpiklio ampulėje yra 0,7 ml injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai

6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės

12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų

80 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suširkštus reikiamą dozę, tirpalo likutis turi būti sunaikintas.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/006 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė)  
EU/1/00/131/007 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas)  
EU/1/00/131/008 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/009 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai)  
EU/1/00/131/010 (6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/027 (12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 80 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron 80 mikrogramų – miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 80 mikrogramų injekcinių miltelių  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

80 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**PegIntron 100 mikrogramų dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, kuriuos praskiedus kaip rekomenduojama gaunama 100 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Vienoje tirpiklio ampulėje yra 0,7 ml injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai

6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės

12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų

100 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Sušvirkštus reikiamą dozę, tirpalo likutis turi būti sunaikintas.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/011 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė)  
EU/1/00/131/012 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas)  
EU/1/00/131/013 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/014 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai)  
EU/1/00/131/015 (6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/028 (12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 100 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron 100 mikrogramų – miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 100 mikrogramų injekcinių miltelių  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**PegIntron 120 mikrogramų dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, kuriuos praskiedus kaip rekomenduojama gaunama 120 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Vienoje tirpiklio ampulėje yra 0,7 ml injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai

6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės

12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų

120 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Sušvirkštus reikiamą dozę, tirpalo likutis turi būti sunaikintas

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/016 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė)  
EU/1/00/131/017 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas)  
EU/1/00/131/018 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/019 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai)  
EU/1/00/131/020 (6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/029 (12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 120 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron 120 mikrogramų – miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 120 mikrogramų injekcinių miltelių  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

120 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**PegIntron 150 mikrogramų dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b miltelių, kuriuos praskiedus kaip rekomenduojama gaunama 150 mikrogramų/0,5 ml peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Vienoje tirpiklio ampulėje yra 0,7 ml injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė

1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės

4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai

6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės

12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų

150 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suširkštus reikiamą dozę, tirpalo likutis turi būti sunaikintas.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/021 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė)  
EU/1/00/131/022 (1 flakonas miltelių, 1 tirpiklio ampulė, 1 injekcinis švirkštas, 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas)  
EU/1/00/131/023 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/024 (4 flakonai miltelių, 4 tirpiklio ampulės, 4 injekciniai švirkštai, 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai)  
EU/1/00/131/025 (6 flakonai miltelių, 6 tirpiklio ampulės)  
EU/1/00/131/030 (12 flakonų miltelių, 12 tirpiklio ampulių, 12 injekcinių švirkštų, 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 150 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron 150 mikrogramų – miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 150 mikrogramų injekcinių miltelių  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Neberregistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PegIntron – tirpiklio ampulė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron tirpiklis  
Injekcinis vanduo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,7 ml

**6. KITA**

*Neberregistruotas vaistinis preparatas*

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

50 mikrogramų miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra pakankamas kiekis peginterferono alfa-2b, kurį praskiedus kaip rekomenduojama, 0,5 ml gaunama 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
1 švirkštiklis (CLEARCLICK), 1 injekcinė adata ir 24 tamponai  
4 švirkštikliai (CLEARCLICK), 4 injekcinės adatos ir 24 tamponai  
12 švirkštiklių (CLEARCLICK), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai  
50 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suleidę dozę, švirkštiklį išmeskite į tam skirtą talpyklę.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/031 (1 švirkštiklis, 1 injekcinė adata ir 2 tamponai)  
EU/1/00/131/032 (4 švirkštikliai, 4 injekcinės adatos ir 8 tamponai)  
EU/1/00/131/034 (12 švirkštiklių, 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Švirkštiklio etiketė - PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

50 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Švirkštiklis (CLEARCLICK)

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**80 mikrogramų miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra pakankamas kiekis peginterferono alfa-2b, kurį praskiedus kaip rekomenduojama, 0,5 ml gaunama 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
1 švirkštiklis (CLEARCLICK), 1 injekcinė adata ir 24 tamponai  
4 švirkštikliai (CLEARCLICK), 4 injekcinės adatos ir 24 tamponai  
12 švirkštiklių (CLEARCLICK), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai  
80 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suleidę dozę, švirkštiklį išmeskite į tam skirtą talpyklę.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/035 (1 švirkštiklis, 1 injekcinė adata ir 2 tamponai)  
EU/1/00/131/036 (4 švirkštikliai, 4 injekcinės adatos ir 8 tamponai)  
EU/1/00/131/038 (12 švirkštiklių, 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Švirkštiklio etiketė - PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

80 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Švirkštiklis (CLEARCLICK)

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

100 mikrogramų miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra pakankamas kiekis peginterferono alfa-2b, kurį praskiedus kaip rekomenduojama, 0,5 ml gaunama 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
1 švirkštiklis (CLEARCLICK), 1 injekcinė adata ir 24 tamponai  
4 švirkštikliai (CLEARCLICK), 4 injekcinės adatos ir 24 tamponai  
12 švirkštiklių (CLEARCLICK), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai  
100 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suleidę dozę, švirkštiklį išmeskite į tam skirtą talpyklę.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/039 (1 švirkštiklis, 1 injekcinė adata ir 2 tamponai)  
EU/1/00/131/040 (4 švirkštikliai, 4 injekcinės adatos ir 8 tamponai)  
EU/1/00/131/042 (12 švirkštiklių, 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Švirkštiklio etiketė - PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

100 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Švirkštiklis (CLEARCLICK)

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

120 mikrogramų miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra pakankamas kiekis peginterferono alfa-2b, kurį praskiedus kaip rekomenduojama, 0,5 ml gaunama 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
1 švirkštiklis (CLEARCLICK), 1 injekcinė adata ir 24 tamponai  
4 švirkštikliai (CLEARCLICK), 4 injekcinės adatos ir 24 tamponai  
12 švirkštiklių (CLEARCLICK), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai  
120 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suleidę dozę, švirkštiklį išmeskite į tam skirtą talpyklę.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/043 (1 švirkštiklis, 1 injekcinė adata ir 2 tamponai)  
EU/1/00/131/044 (4 švirkštikliai, 4 injekcinės adatos ir 8 tamponai)  
EU/1/00/131/046 (12 švirkštiklių, 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 120 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Švirkštiklio etiketė - PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

120 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Švirkštiklis (CLEARCLICK)

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**150 mikrogramų miltelių ir tirpiklio injekciniam užpildytame švirkštiklyje tirpalui dėžutė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
peginterferonas alfa-2b

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra pakankamas kiekis peginterferono alfa-2b, kurį praskiedus kaip rekomenduojama, 0,5 ml gaunama 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatas 80. Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
1 švirkštiklis (CLEARCLICK), 1 injekcinė adata ir 24 tamponai  
4 švirkštikliai (CLEARCLICK), 4 injekcinės adatos ir 24 tamponai  
12 švirkštiklių (CLEARCLICK), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai  
150 mikrogramų/0,5 ml

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruošus tirpalą, suvartokite jį tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Suleidę dozę, švirkštiklį išmeskite į tam skirtą talpyklę.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/00/131/047 (1 švirkštiklis, 1 injekcinė adata ir 2 tamponai)  
EU/1/00/131/048 (4 švirkštikliai, 4 injekcinės adatos ir 8 tamponai)  
EU/1/00/131/050 (12 švirkštiklių, 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PegIntron 50 mcg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Švirkštiklio etiketė - PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
peginterferonas alfa-2b  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)**

150 µg/0,5 ml

**6. KITA**

Švirkštiklis (CLEARCLICK)

Neberregistruotas vaistinis preparatas

# **Neberegistruotas vaistinis preparatas**

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

**PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**  
**PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

peginterferonas alfa-2b

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali būti pakenksti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra PegIntron ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PegIntron
3. Kaip vartoti PegIntron
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PegIntron
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra PegIntron ir kam jis vartojamas**

Šio vaisto veiklioji medžiaga yra baltymas, vadinamas peginterferonu alfa-2b, kuris priklauso interferonais vadinamų vaistų grupei. Jūsų organizmo imuninė sistema gamina interferonus, kad kovotų su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Šis vaistas yra sušvirškščiamas į Jūsų organizmą, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai. Šis vaistas skiriamas lėtiniam hepatitui C – virusinei kepenų infekcinei ligai – gydyti.

#### Suaugusieji

Šio vaisto, ribavirino ir bocopreviro deriniu rekomenduojama gydyti suaugusius (18 metų ir vyresnius) pacientus, sergančius kepenų hepatito C viruso tipų infekcijos (dar vadinama HCV infekcija) sukelta lėtine liga. Šį vaistą galima skirti nuo HCV infekcijos dar negydytiems arba jau gydytiems vaistais, vadinamais interferonu ar pegiliuotu interferonu, suaugusiems pacientams.

Šio vaisto ir ribavirino derinys rekomenduojamas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) ligoniams, kurie anksčiau nebuvo gydyti šiais vaistais, taip pat įskaitant infekuotus kliniškai stabilia ŽIV (žmogaus imunodeficito virusas) infekcija. Taip pat derinys skiriamas suaugusiems, kuriems anksčiau nebuvo atsako į gydymą interferonu alfa arba peginterferonu alfa kartu su ribavirinu arba tik interferonu alfa.

Tikėtina, kad Jūsų gydytojas paskirs jums vien tik šį vaistą, jeigu Jūs sergate liga, kurios metu pavojinga vartoti ribaviriną, arba jeigu Jūs jau turėjote problemų jį vartojant.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

#### Vaikai ir paaugliai

Šiuo vaistu kartu su ribavirinu gydomi 3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, kuriems lėtinis hepatitas C anksčiau dar nebuvo gydytas.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant PegIntron

### PegIntron vartoti negalima

Prieš pradėdami gydymą turite **pasakyti gydytojui**, jeigu Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės:

- yra **alergija** peginterferonui alfa-2b arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- yra **alergija** kuriam nors iš interferonų.
- sirgote sunkiomis **širdies ligomis**.
- pastaruosius 6 mėnesius sergate sunkiai gydoma **širdies liga**.
- yra sunkios, sveikatą silpninančios aplinkybės, dėl kurių jaučiatės labai silpnas.
- sergate autoimuniniu hepatitu ar turite kokių nors kitų **imuninės sistemos** problemų.
- vartojate vaistus, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą.
- sergate progresuojančia nekontroliuojama **kepenų liga** (kitokia nei hepatitas C).
- sergate **skydliaukės liga**, kuri sunkiai gydoma.
- sergate **epilepsija**: liga, dėl kurios būna traukulių (priepuolių).
- jei gydote **telbivudinu** (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir PegIntron“).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų tinka Jums arba vaikui, kurį slaugote, tuomet PegIntron **vartoti draudžiama**.

Be to, šį vaistą **draudžiama vartoti** vaikams ir paaugliams, jeigu jie turėjo **rimtų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų**, tokių kaip **sunki depresija** ar **mintys apie savąjį žudymą**.

Priminimas. Perskaitykite **ribavirino** ir **bocepreviro** pakuotės lapelių skyrius „Vartoti negalima“ prieš juos vartodami kartu su šiuo vaistu.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu pasireiškia sunki alerginė reakcija (pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas ar dilgėlinė), nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

**Prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite gydytojui**, jeigu Jūs arba vaikas, kuriuo rūpinatės:

- turėjo sunkių **nervų sistemos ar psichikos sutrikimų**, arba yra **piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis** (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).  
Šį vaistą draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra ar buvo sunkių psichiatrinių būklių (žr. aukščiau skyrių „PegIntron vartoti negalima“).
- esate gydomas nuo **psichikos ligos** arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant **depresiją** (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika) ir **savižudišką ar žmogžudišką elgesį** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- kada nors buvo **širdies priepuolis** ar turėjote **problemų dėl širdies**.
- sergate **inkstų liga**, gydytojas gali paskirti mažesnę nei įprasta dozę ir gydymo metu nuolatos stebėti Jūsų inkstų kraujotakos lygį. Jeigu šis vaistas vartojamas kartu su ribavirinu, Jūsų gydytojas dar atidžiau stebės Jus arba vaiką, kuriuo rūpinatės, ar nesumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.
- sergate **ciroze** ar kitomis **kepenų ligomis** (kitomis nei hepatitas C).  
pasireiškia **slogai** ar kitai kvėpavimo takų infekcijai būdingi simptomai, tokie kaip **karščiavimas, kosulys** arba **pasunkėjęs kvėpavimas**.
- sergate **cukriniu diabetu** ar yra **padidėjęs kraujospūdis**, Jūsų gydytojas gali paprašyti Jūsų arba vaiko, kuriuo rūpinatės, pasitikrinti akis.
- sirgote sunkia liga, kuri paveikė **kvėpavimą** ar **kraujo sudėtį**.
- sergate **odos ligomis, psoriaze** ar **sarkoidoze**, o jų simptomai gali sustiprėti vartojant šį vaistą.
- planuojate **pastoti**, prieš pradėdami vartoti šį vaistą aptarkite tai su savo gydytoju.
- buvo **persodintas organas**, inkstai arba kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo reakcijos riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.
- jeigu Jūs esate gydomas dėl **ŽIV** (žr. skyrių „Kiti vaistai ir PegIntron“).
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau.



Priminimas. Prieš vartodami šį vaistą kartu su ribavirinu, perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

**Dantų ir burnos problemos** buvo stebėtos pacientams, gydomiems šio vaisto ir ribavirino deriniu. Jums gali atsirasti **dantenu ligų**, dėl kurių gali iškristi dantys. Jums gali atsirasti **burnos sausumas** arba **vėmimas**, kurie gali pažeisti Jūsų dantis. Svarbu, kad kruopščiai valytumėtės dantis du kartus per dieną, išsiskalautumėte burną, jeigu vėmėte, ir reguliariai tikrintumėtės dantis.

Gydymo metu kai kuriems ligoniams gali atsirasti **akių sutrikimų**, retai – regėjimo praradimas. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas turi ištirti Jūsų akis. Jeigu pakito Jūsų regėjimas, turite pranešti gydytojui bei nedelsiant nuodugnai ištirti akis. Jeigu sergate liga, kuri gali sukelti akių sutrikimus (pvz., cukrinis diabetas ar padidėjęs kraujospūdis), gydymo metu reikia reguliariai tikrintis akis. Jeigu Jūsų akių sutrikimas paūmėja arba atsiranda naujas akių sutrikimas, gydymas bus nutrauktas.

Gydymo PegIntron metu gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesuapūstėtų kraujospūdis.

Siekiant užtikrinti, kad gaunamas gydymas yra saugus ir veiksmingas, prieš pradėdami gydymą bei jo metu gydytojas tikrins Jūsų kraują.

### Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 3 metų pacientams šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

### Kiti vaistai ir PegIntron

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jūs arba vaikas, kuriuo rūpinatės:

- vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba vitaminų (maisto papildų), įskaitant įsigytus be recepto.
- esate užsikrėtę **žmogaus imunodeficito virusu** (ŽIV-teigiamas) ir **hepatito C virusu** (HCV) bei gydėtės vaistais nuo ŽIV – nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI) ir (arba) labai aktyvia antiretrovirusine terapija (LAART). Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda šių būklių požymių ar simptomų.
  - Šį vaistą vartojant kartu su ribavirinu ir vaistais nuo ŽIV infekcijos gali padidėti pieno rūgšties acidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo pakitimų (raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių arba kraujo krešėjimo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas) išsivystymo pavojus. Pažengusia kepenų liga sergantiems pacientams taikant LAART kepenų veiklos pablogėjimo pavojus gali būti padidėjęs, todėl gydant papildomai vartojant šiuo vaistu ar kartu su ribavirinu šis pavojus gali dar padidėti.
  - Jei gydotės **zidovudinu** arba **stavudinu**, nėra aišku, ar ribavirinas pakeis šių vaistų veikimo mechanizmą. Dėl to reguliariai bus tiriamas Jūsų kraujas, norint įsitikinti, ar neblogėja būklė dėl ŽIV infekcijos. Jeigu Jūsų būklė blogėja, gydantis gydytojas nuspręs, ar reikia keisti gydymą ribavirinu. Be to, PegIntron ir ribavirino deriniu bei **zidovudinu** gydomiems pacientams gali būti padidėjęs anemijos (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimo) išsivystymo pavojus. Dėl to zidovudino kartu su šio vaisto ir ribavirino deriniu vartoti nerekomenduojama.

Priminimas. Prieš vartodami šį vaistą kartu su ribavirinu, perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai“.

- vartojate **telbivudiną**. Jei vartojate **telbivudiną** kartu su šiuo vaistu arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su šiuo vaistu vartoti draudžiama.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

## Nėštumas

Tyrimų su nėščiomis gyvūnų patelėmis metu interferonai kartais sukelia persileidimą. Nežinoma, kokią įtaką šis vaistas turi nėščioms moterims. Gydomosi šiuo vaistu metu vaisingos merginos ir moterys turi naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis (dviem skirtingais būdais).

Ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį. Todėl Jūs ir Jūsų partneris, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis **specialių apsaugos priemonių**:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims**, vartojančioms ribaviriną:

nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai reikia aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

- **vyrui**, vartojančiam ribaviriną:

negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent **naudojamas prezervatyvas**. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Jūs arba Jūsų partnerė turi vartoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai reikia aptarti su Jūsų gydančiu gydytoju.

## Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jei vartojate šį vaistą, negalite **žindyti** kūdikio. Klauskite gydytojo patarimo.

Priminimas: prieš šio vaisto ir ribavirino derinio vartojimą perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ skyrių.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei vartodami šį vaistą jaučiatės pavargę, mieguisti ar sutrikę, nevairuokite automobilio ir nedirbkite darbo, susijusio su mechanizmų valdymu.

## **PegIntron sudėtyje yra sacharozės**

Šio vaisto sudėtyje yra sacharozės. Jeigu netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaistinio preparato 0,7 ml sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis iš esmės yra „be natrio“.

## **3. Kaip vartoti PegIntron**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Bendroji informacija apie šio vaisto vartojimą.

Gydytojas teisingą šio vaisto dozę nustatė pagal Jūsų arba vaiko, kuriuo rūpinatės, kūno masę. Jei reikės, dozę gali būti pakeista gydymo metu.

Šis vaistas skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad jis švirkščiamas trumpa injekcine adata į riebalinį audinį, kuris yra iškart po Jūsų oda. Jeigu vaistą švirkščiatės pats, Jums bus nurodyta, kaip pasiruošti ir atlikti injekciją. **Išsami instrukcija, kaip atlikti poodines injekcijas, yra pateikta pakuotės lapelio pabaigoje (žr. skyrių „Kaip pačiam susišvirkšti PegIntron“).**

Injekcinis vanduo ir PegIntron milteliai tiekiami atskirose ampulėse. Pasiruoškite vaisto dozę, injekcinį vandenį sumaišydami su PegIntron milteliais, prieš pat švirkštimą ir iš karto ją suvartokite. Prieš vartodami atidžiai apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jei pakito jo spalva (spalva pasikeitė lyginant su pradine tirpalo spalva) arba tirpale atsirado nuosėdų. Susišvirkštę vaisto, sunaikinkite flakone likusį tirpalą. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, žiūrėkite 5 skyrių „Kaip laikyti PegIntron“.

Šį vaistą švirkškite vieną kartą per savaitę, tą pačią savaitės dieną. Tai padės Jums nepamiršti suvartoti vaisto.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės ir vartokite tiek laiko, kiek liepė gydytojas.

Jeigu Jums gydytojas paskyrė šį vaistą vartoti kartu su ribavirinu arba kartu su ribavirinu ir bocepreviru, tai prieš pradėdami gydytis vaistų deriniu perskaitykite ribavirino ir boceprevro pakuotės lapelius.

#### Suaugusių pacientų gydymas deriniu su PegIntron

Paprastai kartu su ribavirino kapsulėmis šio vaisto skiriama 1,5 mikrogramo kilogramui kūno masės kartą per savaitę. Jeigu Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta remiantis Jūsų inkstų funkcija.

#### Suaugusių pacientų gydymas vienu PegIntron

Paprastai šio vaisto skiriama 0,5 arba 1,0 mikrogramų kilogramui kūno masės kartą per savaitę nuo 6 mėnesių iki 1 metų. Jeigu Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta remiantis Jūsų inkstų funkcija. Jums tinkamą dozę nustatys gydytojas.

#### Vartojimas 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams

PegIntron skiriamas kartu su ribavirinu. PegIntron dozė nustatoma atsižvelgiant į ūgį ir kūno masę. Jums arba vaikui, kurį slaugote, tinkamą dozę nustatys gydytojas. Prilaukiamai nuo gydytojo sprendimo, Jūsų arba vaiko, kurį slaugote, gydymas truks iki 1 metų.

#### Visiems pacientams

Jeigu šį vaistą švirkščiate patys, įsitikinkite, ar ant vaisto pakuotės nurodyta paskirta dozė.

#### **Pavartojus per didelę PegIntron dozę**

Pasakykite apie tai kaip galima greičiau savo arba vaiko, kuriuo rūpinatės, gydytojui ar sveikatos priežiūros specialistui.

#### **Pamiršus pavartoti PegIntron**

Susišvirkškite (sušvirkškite) šio vaisto dozę, kai tik prisiminsite, tačiau tik per 1-2 dienas po pamirštosios dozės. Jeigu jau greitai reikia švirkšti kitą dozę, dvigubos dozės nešvirkškite, o tęskite gydymą įprastu būdu.

Jeigu abejojate, kreipkitės į savo ar vaiko, kuriuo rūpinatės, gydytoją ar vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Ne visi žemiau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai gali pasireikšti, tačiau, jei taip atsitiktų, gali prireikti medicininės pagalbos. Jei šis vaistas vartojamas vienas, kai kurie iš šių reiškinų pasireikš rečiau, o kai kurie visai nebus.

#### **Psichikos ir centrinės nervų sistemos pokyčiai**

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems šį vaistą vieną ar gydomiems kartu su ribavirinu, atsiranda depresija, kartais žmonės galvoja apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, galvoja apie savižudybę ar agresyviai elgiasi (kartais šis elgesys nukreiptas prieš kitus). Kai kurie pacientai iš tikrųjų nusižudė. Jei pastebite, kad tampate prisilėgtas ar galvojate apie savižudybę, ar keičiasi Jūsų elgesys, kreipkitės skubios pagalbos. Paprašykite šeimos nario ar artimo draugo iš karto įspėti Jus, jei pradeda ryškėti depresijos ar elgesio pakitimo požymiai.

Šiuo vaistu ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)**

Vienerius metus trukusio gydymo šiuo vaistu ir ribavirino deriniu metu, kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 1-5,5 metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

**Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją**, gydymo metu pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinio poveikio reiškinių.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- kvėpavimo problemos (tarp jų ir dusulys),
- depresija,
- neramus miegas, sutrikęs mąstymas arba negebėjimas susikaupti, svaigulys,
- stiprus skrandžio skausmas ar spazmai,
- karščiavimas arba šaltkrėtis prasidedantis praėjus kelioms savaitėms po gydymo pradžios,
- skausmingi, apimti uždegimo raumenys (kartais sunkūs).

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- krūtinės skausmas, širdies plakimo pokyčiai,
- sumišimas,
- sunku išlikti budriam, nutirpimo ar dilgsėjimo pojūtis
- skausmas Jūsų nugaros apačioje arba šone, sunkumas ar negalėjimas šlapintis
- akių, klausos ir regos sutrikimai,
- stiprus ar skausmingas odos ar gleivinių paraudimas
- stiprus kraujavimas iš nosies, dantenų ar kitos kūno dalies.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- noras save žaloti,
- haliucinacijos.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):**

- traukuliai,
- kraujas ar kraujo krešuliai išmatose (juodos, deguto spalvos išmatos).

#### **Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):**

- noras kitiems pakenkti.

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas gydant **suaugusius pacientus**:

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- depresija, padidėjęs dirglumas, sunku užmigti ir nemiga, nerimas ir nervingumas, pasunkėjęs gebėjimas susikaupti, nuotaikos svyravimai,
- galvos skausmas, svaigulys, nuovargio pojūtis, šaltkrėtis, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, virusinės infekcijos, silpnumas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, faringitas (gerklės skausmas), kosulys,
- skrandžio skausmas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas, apetito praradimas, kūno masės netekimas, burnos džiūvimas,
- plaukų slinkimas, niežulys, sausa oda, bėrimas, injekcijos vietos sudirginimas arba paraudimas (retai odos pakenkimas),
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (kuris gali sukelti nuovargį, dusulį, svaigimą), tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (tai daro Jus imlesnį įvairioms infekcijoms),
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas.

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- kraujo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali lengvai atsirasti kraujosruvų ir spontaniškas kraujavimas, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (kaip sergant podagra), žemas kalcio kiekis kraujyje,
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl kurio gali atsirasti nuovargis, prislėgta nuotaika, padidėti jautrumas šalčiui bei kiti simptomai), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (dėl kurio gali atsirasti nervingumas, karščio netoleravimas ir pernelyg didelis prakaitavimas, kūno masės netekimas, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), drebulys), liaukų sutinimas (sutinę limfmazgiai), troškulys,
- pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), susijaudinimasis, nervingumas, mieguistumas, miego sutrikimai, keisti sapnai, sumažėjęs susidomėjimas veikla, sumažėjęs susidomėjimas seksu, erekcijos problemos, padidėjęs apetitas, minčių susipainiojimas, drebančios rankos, koordinacijos sutrikimai, *vertigo* (sukimosi jausmas), sustingimo, skausmo ar dilgčiojimo pojūtis, sustiprėjęs arba susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, raumenų įtampa, galūnes skausmas, artritas (sąnarių uždegimas), migrena, padidėjęs prakaitavimas,
- akių skausmas arba infekcijos, neryškus matymas, sausos arba ašarotos akys, klausos sutrikimai (apkurtimas), spengimas ausyse,
- sinusitas (ančių uždegimas), kvėpavimo takų infekcijos, užgulta ar varvanti nosis, sunku kalbėti, kraujavimas iš nosies, pūslelinė (*herpes simplex*), grybelinės ar bakterinės infekcijos, ausų infekcija (ausies skausmas),
- nevirškinimas, rėmuo, paraudimas ar žaizdelės burnoje, liežuvio deginimo pojūtis, raudonos ar kraujuojančios dantenos, vidurių užkietėjimas, dujos žarnyne, vidurių išsipūtimas, hemorojus, liežuvio skausmas, skonio pakitimai, dantų problemos, per didelis skysčių praradimas, padidėjęs kepenys,
- psoriazė, odos jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos paraudimas arba kitokie pokyčiai, pabrinkęs veidas, rankos ar pėdos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti su šlapimojančiais pažeidimais), paprastieji spuogai, dilgėlinė, pakitusi plaukų struktūra, nagų pažeidimai, skausmas injekcijos vietoje,
- sunkios arba nereguliarios mėnesinės arba nevienos mėnesinių, nenormaliai gausios ir ilgos mėnesinės, kiaušidžių ar makšties pažeidimai, krūtų skausmas, seksualinės problemos, sudirginta prostatos liauka, padidėjęs noras šlapintis,
- krūtinės skausmas, skausmas dešinėje sorkaulių srityje, prasta savijauta, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, silpnumas, kraujo priplūdimas į veidą, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), dažnas širdies plakimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- savižudybė, bandymas žudyti, mintys apie savižudybę, panikos priepuolis, iliuzijos, haliucinacijos,
- padidėjusio jautrumo vaistui reakcijos, širdies priepuolis, kasos uždegimas, kaulų skausmas ir cukrinis diabetas,
- baltojo eksudato dėmės (baltos nuosėdos tinklainėje).

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):**

- dalinė ketoacidozė (kritinė medicininė būklė dėl ketoninių kūnų susidarymo kraujyje esant nepakankamam cukriniui diabetui), priepuoliai ir bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), akių sutrikimai, įskaitant regėjimo pakitimus, tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos užsikimšimas, optinio nervo uždegimas, akies patinimas,
- stazinis širdies nepakankamumas, pakitęs širdies ritmas, perikarditas (širdiplėvės uždegimas), raumenų ir periferinių nervų uždegimas ir degeneracija, inkstų problemos,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, kūno masės netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais bei liaukų padidėjimu).

**Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):**

- aplastinė anemija, insultas (smegenų kraujotakos sutrikimas), toksinė epidermio nekrolizė, *Stevens-Johnson*'o sindromas ar daugiaformė eritema (įvairus skirtingo sunkumo išbėrimas,

- įskaitant mirtiną, kartu gali atsirasti pūslių burnos, nosies, akių ar kitoje gleivinėje bei nusilupsti pažeista oda).
- vartojant alfa-interferonus sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydytiems didelėmis dozėmis.

**Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):**

- grynoji eritropoezės ląstelių aplazija (būklė, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių). Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas;
- veido paralyžius (vienos veido pusės silpnumas ar pasmukimas), sunki alerginė reakcija, pvz., angioneurozinė edema (alerginė odos liga pasireišianti ribotu dėmės pavidalo paburkimu, pažeidžiančiu odą, poodinius sluoksnius, gleivines ir kartais vidaus organus), manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas, atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, galvos ir nugaros smegenims), pakitusi liežuvio spalva;
- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę;
- plaučių fibrozė (plaučių randėjimas);
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpiu momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo PegIntron pradžios;
- pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Jeigu esate **HCV ir ŽIV infekuotas suaugęs pacientas** ir Jums taikoma **LAART**, tai pradėjus vartoti šio vaisto ir ribavirino derinį, gali padidėti pieno rūgšties acidozės, kepenų veiklos nepakankamumo ir kraujo sutrikimų (deguonį pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, su infekcija kovojančių tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių kiekio bei kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimo) rizika.

HCV ir ŽIV infekuotiems suaugusiems žmonėms, kuriems taikoma LAART, vartojant šį vaistą ir kartu ribavirino kapsules pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- burnos kandidozė (pienligė);
- riebalų metabolizmo sutrikimas;
- CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas;
- apetito sumažėjimas;
- nugaros skausmas;
- hepatitas;
- galūnių skausmas;
- bei kitų kraujo parametrų nuokrypis nuo normos.

**Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams**

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai pasireiškė **vaikams ir paaugliams**:

**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- apetito netekimas, svaigulys, galvos skausmas, vėmimas, pykinimas, skrandžio skausmas,
- plaukų slinkimas, odos sausumas, skausmas sąnariuose ir raumenyse, paraudimas injekcijos vietoje,
- sudirginimo pojūtis, nuovargio pojūtis, prasta savijauta, skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, į gripo panašūs simptomai, silpnumas, augimo tempo sulėtėjimas (amžiui būdingo ūgio arba kūno masės),
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti nuovargį, dusulį, svaigimą.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- grybelinė infekcija, peršalimas, pūslelinė, faringitas (gerklės skausmas), sinusitas, ausų infekcija, kosulys, gerklės skausmas, akių skausmas,
- kraujo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali lengvai atsirasti kraujosruvų ir spontaniškas kraujavimas, liaukų sutinimas (sutinę limfmazgiai), skydliaukės tyrimų (iš kraujo) pakitimai, skydliaukės aktyvumo sumažėjimas, dėl kurio gali atsirasti nuovargis, prislėgta nuotaika, padidėti jautrumas šalčiui ir kiti simptomai,
- noras arba bandymas save sužaloti, agresyvus elgesys, sujaudinimas, pyktis, nuotaikos pakitimai, nervingumas arba nerimastingumas, depresija, nerimas, sunkumas užmigti ir miegoti, emocinis nestabilumas, prasta miego kokybė, mieguistumas, dėmesio sutrikimas,
- skonio pokyčiai, viduriavimas, nevirškinimas, burnos skausmas,
- alpimas, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), greitas širdies plakimas, veido ir kaklo paraudimas, kraujavimas iš nosies,
- žaizdelės burnoje, skeldėjančios lūpos ir įtrūkimai burnos kampučiuose, bėrimas, odos raudonumas, niežėjimas, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti su šlapiuojančiais pažeidimais), paprastieji spuogai,
- nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, galūnių skausmas, sausumas, skausmas, bėrimas, sudirginimas arba niežėjimas injekcijos vietoje.

### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- skausmingas arba apsinkintas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, per didelis baltymo kiekis šlapime, skausmingos menstruacijos,
- niežėjimas aplink išangę (spalinės ir askaridės), skrandžio ir žarnyno gleivinės uždegimas, dantenų uždegimas, kepenų padidėjimas,
- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai, drebulys, sumažėjęs jautrumas lietimui, nutirpimo arba dilgčiojimo pojūtis, skausmas, sklindantis palei vieną ar daugiau nervų, mieguistumas,
- vidinio akių vokų paviršiaus gleivinės kraujavimas, akių niežėjimas, akių skausmas, neryškus matymas, šviesos netoleravimas,
- žemas kraujospūdis, blyškumas, diskomfortas nosyje, sloga, švokštimas, apsinkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas ir diskomfortas,
- paraudimas, patinimas, odos skausmas, uostinė pūslelinė, odos jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos spalvos netekimas, odos lupimasis, raumens audinio sutrumpėjimas, raumenų trūkčiojimas, veido skausmas, kraujosruvos.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Priminimas saugūs ir sveikiems pacientams, kuriems paskirtas gydymas šio vaisto, bocepreviro ir ribavirino deriniu: praeime perskaityti šių pakuotės lapelių skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

### **5 Kaip laikyti PegIntron**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Suvartokite praskiestą tirpalą (tirpalas ruošiamas injekcinį vandenį sumaišant su PegIntron milteliais) tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas tirpalas gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

Pakitus miltelių spalvai (milteliai turi būti balti), šio vaisto vartoti negalima. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Nevartokite, jei pakito tirpalo spalva ar atsirado nuosėdų. PegIntron flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Nepanaudotą tirpalą sunaikinkite.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### PegIntron sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra peginterferonas alfa-2b.

#### PegIntron 50 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 50 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

#### PegIntron 80 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 80 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

#### PegIntron 100 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 100 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

#### PegIntron 120 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 120 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

#### PegIntron 150 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą. Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 150 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

- Pagalbinės medžiagos yra:  
Milteliai: bevandenis dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisacharidas 80.  
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### PegIntron išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas – tai milteliai ir tirpiklis (skystis) injekciniam tirpalui.

Balti milteliai patalpinti 2 ml stikliniame flakone, o skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra tiekiamas 2 ml stiklo ampulėje.

Tiekiamos šios skirtingų dydžių PegIntron pakuotės:

- 1 flakonas miltelių injekciniam tirpalui ir 1 ampulė injekcinio tirpiklio;
- 1 flakonas miltelių injekciniam tirpalui, 1 ampulė injekcinio tirpiklio, 1 injekcinis švirkštas,
- 2 injekcinės adatos ir 1 tamponas;
- 4 flakonai miltelių injekciniam tirpalui ir 4 ampulės injekcinio tirpiklio;
- 4 flakonai miltelių injekciniam tirpalui, 4 ampulės injekcinio tirpiklio, 4 injekciniai švirkštai,
- 8 injekcinės adatos ir 4 tamponai;
- 6 flakonai miltelių injekciniam tirpalui ir 6 ampulės injekcinio tirpiklio;
- 12 flakonų miltelių injekciniam tirpalui, 12 ampulių injekcinio tirpiklio, 12 injekcinių švirkštų,
- 24 injekcinės adatos ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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)39 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 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@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Kaip pačiam susišvirkšti PegIntron?

**Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas pamokys, kaip pačiam susišvirkšti šio vaisto. Nebandykite pats švirkštis vaisto tol, kol neįsitikinsite, kad gerai supratote šios procedūros eigą ir reikalavimus.** Toliau pateikiama instrukcija, kuri nurodo, kaip pačiam susišvirkšti šio vaisto. Prašome atidžiai perskaityti ir nuosekliai ją vykdyti.

### Pasiruošimas

**Prieš švirkšdami vaistus, pasiruoškite viską, ko Jums reikės:**

- flakoną su PegIntron injekciniais milteliais;
- PegIntron injekcijai paruošti reikalingo tirpiklio – injekcinio vandens – ampulę,
- 1 ml švirkštą;
- ilgą adatą (pavyzdžiui, 0,8 × 40 mm (21 dydis – 1,5 colio)), kuria sušvirkšite injekcinio vandens į PegIntron flakoną su milteliais;
- trumpą adatą (pavyzdžiui, 0,3 × 13 mm (30 dydis – 0,5 colio)) poodinei injekcijai,
- tamponą dezinfekcijai.

Gerai nusiplaukite rankas.

### PegIntron injekcinių miltelių tirpinimas

Prieš tirpinimą šis vaistas gali atrodyti kaip baltos vientisos ar sutrupėjusios gabalėlius tabletės formos masė arba kaip balti milteliai.

Kai visas tirpiklio kiekis sumaišomas su visais PegIntron milteliais, tirpalas tampa tokios koncentracijos, kuri atitinka Jūsų dozę (pažymėta dozė yra 0,5 ml tirpalo).

Ruošiant šį vaistą injekcijai ir injekcijos metu nedidelis tirpalas gali prarandamas. Todėl kiekviename flakone yra truputį didesnis tirpiklio ir PegIntron kiekis; tai užtikrina, kad, sušvirkštus 0,5 ml injekcinio tirpalo, bus sušvirkšta pažymėtoji PegIntron dozė.

- Nuimkite apsauginį dangtelį nuo PegIntron flakono.
- Tamponu nuvalykite flakono guminį kamštelį. Tamponą galite padėti šalia, vėliau galėsite juo nuvalyti odą injekcijos vietoje.
- Išimkite iš pakuotės švirkštą ir **nelieskite jo galo.**
- Paimkite ilgą adatą ir pritvirtinkite prie švirkšto galo.
- Nuimkite apsauginį dangtelį nuo adatos jos neliesdami ir laikykite švirkštą su adata rankoje.
- Atsargiai spragtelėkite tirpiklio ampulės viršų taip, kad visas tirpiklis subėgtų į ampulės dugną.
- Nulaužkite tirpiklio ampulės viršų.
- Įkiškite adatą į ampulę ir išsiurbkite visą tirpiklį.
- Tada įkiškite adatą per guminį PegIntron flakono kamštelį. Švelniai nukreipkite adatos galą prieš stiklo sienelę, neliesdami rankomis nuvalyto flakono dangtelio.
- **LĒTAI** susišvirkškite tirpiklį, skysčio srovę taikykite ant stiklinės flakono sienelės, kad nesusidarytų oro burbuliukų. Nenukreipkite skysčio srovės į baltus miltelius ir nesusišvirkškite visą skysčio staiga, nes tai sukelia didesnį burbuliukų susidarymą. Tirpalas keletą minučių gali atrodyti drumstas ir putotas. Nesirūpinkite dėl to, nes taip turi būti.
- Nusiurbkite visą turinį, švelniai pasukiodami PegIntron flakoną, palikę jame adatą ir pritvirtintą švirkštą.

**Nepurtykite**, bet švelniai apverskite flakoną ir milteliai, esantys flakono viršuje, ištirps.

Dabar flakono turinys turėtų būti visiškai ištirpęs.

Atverskite flakoną ir palaukite, kol burbuliukai, esantys tirpale, iškils į viršų. Jūs turėtumėte turėti skaidrą tirpalą su smulkiais burbuliukais aplink tirpalo viršų. Tirpalą suvartokite iš karto.

Jei negalite suvartoti iš karto, tirpalą galite laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 24 valandas.

### Dozės matavimas po PegIntron injekcinių miltelių ištirpinimo

Apverskite flakoną ir švirkštą, juos laikykite vienoje rankoje. Įsitikinkite, ar adatos viršus yra praskiestame PegIntron tirpale. Kita Jūsų ranka yra laisva ir ja galite pajudinti stūmoklį. Lėtai patraukite stūmoklį atgal, kad į švirkštą įtrauktumėte šiek tiek daugiau tirpalo nei gydytojo paskirtoji dozė. Laikykite švirkštą su adata flakone, nukreipta aukštyn. Nuimkite švirkštą nuo ilgos adatos, ją

palikdami flakone ir neliesdami švirkšto viršaus. Paimkite trumpą adatą ir pritvirtinkite ją prie švirkšto viršaus. Nuimkite apsauginį adatos švirkšto gaubtą ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei pastebėjote burbuliukų, lėtai patraukite stūmoklį atgal, pakėlę adatą aukšty, švelniai spragtelėkite švirkštą, kol burbuliukai išnyks. Lėtai paspauskite stūmoklį atgal iki tikslios dozės. Uždėkite vėl apsauginį adatos gaubtą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Įsitinkite, kad tirpalas yra kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltesnis, pašildykite švirkštą tarp savo delnų. Prieš švirkšdami, apžiūrėkite tirpalą, nevartokite, jei pakitusi jo spalva (spalva pasikeitė lyginant su pradine tirpalo spalva) arba jei yra pašalinių dalelių. Dabar esate pasirengę susišvirkšti PegIntron dozę.

#### Tirpalo švirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Tinkamiausios vietos injekcijai yra tarp odos ir raumens esantis riebalų sluoksnis. Tai šlaunys, išorinė žasto dalis (Jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos, jei nuteisite švirkšti į šią vietą) ir pilvas (išskyrus bambą ir juosmens liniją). Jei Jūs labai liesas, vaistą švirkškite tik į šlaunį arba išorinę žasto dalį.

#### **Kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą.**

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijos vietą. Palaukite, kol oda nudžius. Nuimkite apsauginį adatos gaubtelį. Viena ranka suimkite odos raukšlę. Kita ranka paimkite švirkštą ir laikykite jį kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą raukšlę 45 ° kampu. Įbedę adatą, paleiskite ranka laikomą odą ir ja prilaikykite švirkštą. Viena ranka labai lėtai patraukite atgal stūmoklį. Jei į švirkštą patenka kraujas, vadinasi, adata pataikė į kraujagyslę. Nešvirkškite į tą vietą, ištraukite adatą ir pakartokite procedūrą. Tirpalą švirkškite iki galo švelniai spausdami stūmoklį.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, keletą sekundžių paspauskite injekcijos vietą nedideliu tvarsteliu ar marlės gabaliuku. Netrinkite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užklijuokite pleistrą.

Flakonus, ampulę ir kitą injekcinę medžiagą, skirtą vienu ar daugiau naudojimui, reikia sunaikinti.

Švirkštą ir adatas saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Neberregistruotas vaistinis preparatas

## Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

**PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**  
**PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**  
**PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**  
**PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**  
**PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje**  
peginterferonas alfa-2b

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PegIntron ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PegIntron
3. Kaip vartoti PegIntron
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PegIntron
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra PegIntron ir kam jis vartojamas

Šio vaisto veiklioji medžiaga yra baltymas, vadinamas peginterferonu alfa-2b, kuris priklauso interferonais vadinamų vaistų grupei. Jūsų organizmo imuninė sistema gamina interferonus, kad kovotų su infekcijomis ir sunkiomis ligomis. Šis vaistas yra sušvirkščiamas į Jūsų organizmą, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai. Šis vaistas skiriamas lėtiniam hepatitui C – virusinei kepenų infekcinei ligai – gydyti.

#### Suaugusieji

Šio vaisto, ribavirino ir bocepreviro deriniu rekomenduojama gydyti suaugusius (18 metų ir vyresnius) pacientus, sergančius kai kurių hepatito C viruso tipų infekcijos (dar vadinama HCV infekcija) sukelta lėtine liga. Šį vaistą galima skirti nuo HCV infekcijos dar negydytiems arba jau gydytiems vaistais, vadinamais interferonu ir pegiliuotu interferonu, suaugusiems pacientams.

Šio vaisto ir ribavirino derinys rekomenduojamas suaugusiems (18 metų ir vyresniems) ligoniams, kurie anksčiau nebuvo gydyti šiais vaistais, taip pat įskaitant infekuotus kliniškai stabilia ŽIV (žmogaus imunodeficito virusas) infekcija. Taip pat derinys skiriamas suaugusiems, kuriems anksčiau nebuvo atsako į gydymą interferonu alfa arba peginterferonu alfa kartu su ribavirinu arba vien tik interferonu alfa.

Tikėtina, kad Jūsų gydytojas paskirs jums vien tik šį vaistą, jeigu Jūs sergate liga, kurios metu pavojinga vartoti ribaviriną, arba jeigu Jūs jau turėjote problemų jį vartojant.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

#### Vaikai ir paaugliai

Šiuo vaistu kartu su ribavirinu gydomi 3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai, kuriems lėtinis hepatitas C anksčiau dar nebuvo gydytas.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant PegIntron

### PegIntron vartoti negalima

Prieš pradėdami gydymą turite **pasakyti gydytojui**, jeigu Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės:

- yra **alergija** peginterferonui alfa-2b arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- yra **alergija** kuriam nors iš interferonų.
- sirgote sunkiomis **širdies ligomis**.
- pastaruosius 6 mėnesius sergate sunkiai gydoma **širdies liga**.
- yra sunkios, sveikatą silpninančios aplinkybės, dėl kurių jaučiatės labai silpnas.
- sergate autoimuniniu hepatitu ar turite kokių nors kitų **imuninės sistemos** problemų.
- vartojate vaistus, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą.
- sergate progresuojančia nekontroliuojama **kepenų liga** (kitokia nei hepatitas C).
- sergate **skydliaukės liga**, kuri sunkiai gydoma.
- sergate **epilepsija**: liga, dėl kurios būna traukulių (priepuolių).
- jei gydėtės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir PegIntron“).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų tinka Jums arba vaikui, kurį slaugote, tuomet PegIntron vartoti **draudžiama**.

Be to, šį vaistą **draudžiama vartoti** vaikams ir paaugliams, jeigu jie turėjo **mintų nervų sistemos ar psichikos sutrikimų**, tokių kaip **sunki depresija** ar **mintys apie savizudybę**.

Priminimas. Perskaitykite **ribavirino** ir **bocepreviro** pakuotės etiketę, skyrius „Vartoti negalima“ prieš juos vartodami kartu su šiuo vaistu.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu pasireiškia sunki alerginė reakcija (pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas ar dilgėlinė), nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

**Prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite gydytojui**, jeigu Jūs arba vaikas, kuriuo rūpinatės:

- turėjo sunkių **nervų sistemos ar psichikos sutrikimų**, arba yra **piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis** (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).  
Šį vaistą draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra ar buvo sunkių psichiatrinė būklių (žr. aukščiau skyrių „PegIntron vartoti negalima“).
- esate gydomas nuo **psichikos ligos** arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant **depresiją** (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika) ir **savizudišką ar žmogžudišką elgesį** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- kada nors buvo **sunkus širdies priepuolis** ar turėjote **problemų dėl širdies**.
- sergate **inkstų liga**, gydytojas gali paskirti mažesnę nei įprasta dozę ir gydymo metu nuolatos stebėti Jūsų inkstų kraujotakos lygį. Jeigu šis vaistas vartojamas kartu su ribavirinu, Jūsų gydytojas dar atidžiau stebės Jus arba vaiką, kuriuo rūpinatės, ar nesumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.
- sergate **ciroze** ar kitomis **kepenų ligomis** (kitomis nei hepatitas C).
- pasireiškia **slogai** ar kitai kvėpavimo takų infekcijai būdingi simptomai, tokie kaip **karščiavimas, kosulys** arba **pasunkėjęs kvėpavimas**.
- sergate **cukriniu diabetu** ar yra **padidėjęs kraujospūdis**, Jūsų gydytojas gali paprašyti Jūsų arba vaiko, kuriuo rūpinatės, pasitikrinti akis.
- sirgote sunkia liga, kuri paveikė **kvėpavimą** ar **kraujo sudėtį**.
- sergate **odos ligomis, psoriaze** ar **sarkoidoze**, o jų simptomai gali sustiprėti vartojant šį vaistą.
- planuojate **pastoti**, prieš pradėdami vartoti šį vaistą aptarkite tai su savo gydytoju.
- buvo **persodintas organas**, inkstai arba kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo reakcijos riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.
- jeigu Jūs esate gydomas dėl **ŽIV** (žr. skyrių „Kiti vaistai ir PegIntron“).
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau.

Priminimas. Prieš vartodami šį vaistą kartu su ribavirinu, perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

**Dantų ir burnos problemos** buvo stebėtos pacientams, gydomiems šio vaisto ir ribavirino deriniu. Jums gali atsirasti **dantenu ligų**, dėl kurių gali iškristi dantys. Jums gali atsirasti **burnos sausumas** arba **vėmimas**, kurie gali pažeisti Jūsų dantis. Svarbu, kad kruopščiai valytumėtės dantis du kartus per dieną, išsiskalautumėte burną, jeigu vėmėte, ir reguliariai tikrintumėtės dantis.

Gydymo metu kai kuriems ligoniams gali atsirasti **akių sutrikimų**, retai – regėjimo praradimas. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas turi iširti Jūsų akis. Jeigu pakito Jūsų regėjimas, turite pranešti gydytojui bei nedelsiant nuodugnai iširti akis. Jeigu sergate liga, kuri gali sukelti akių sutrikimus (pvz., cukrinis diabetas ar padidėjęs kraujospūdis), gydymo metu reikia reguliariai tikrintis akis. Jeigu Jūsų akių sutrikimas paūmėja arba atsiranda naujas akių sutrikimas, gydymas bus nutrauktas.

Gydymo PegIntron metu gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Siekiant užtikrinti, kad gaunamas gydymas yra saugus ir veiksmingas, prieš pradėdami gydymą bei jo metu gydytojas tikrins Jūsų kraują.

### Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 3 metų pacientams šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

### Kiti vaistai ir PegIntron

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jūs arba vaikas, kurį rūpinatės:

- vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba vitaminų (maisto papildų), įskaitant įsigytus be recepto.
- esate užsikrėtę **žmogaus imunodeficito virusu** (ŽIV teigiamas) ir **hepatito C virusu** (HCV) bei gydotės vaistais nuo ŽIV – nukleozidų atvirkštiniais transkriptazės inhibitoriumi (NATI) ir (arba) labai aktyvia antiretrovirusine terapija (LAART). Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda šių būklių požymių ar simptomų.
  - Šį vaistą vartojant kartu su ribavirinu ir vaistais nuo ŽIV infekcijos gali padidėti pieno rūgšties acidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo pakitimų (raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių arba kraujo krešėjimo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas) išsivystymo pavojus. Pažengusia kepenų liga sergantiems pacientams taikant LAART kepenų veiklos pablogėjimo pavojus gali būti padidėjęs, todėl gydant papildomai vien tik šiuo vaistu ar kartu su ribavirinu šis pavojus gali dar padidėti.
  - Jei gydotės **zidovudinu** arba **stavudinu**, nėra aišku, ar ribavirinas pakeis šių vaistų veikimo mechanizmą. Dėl to reguliariai bus tiriamas Jūsų kraujas, norint įsitikinti, ar neblogėja būklė dėl ŽIV infekcijos. Jeigu Jūsų būklė blogėja, gydantis gydytojas nuspręs, ar reikia pakeisti gydymą ribavirinu. Be to, PegIntron ir ribavirino deriniu bei **zidovudinu** gydomiems pacientams gali būti padidėjęs anemijos (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimo) išsivystymo pavojus. Dėl to zidovudino kartu su šio vaisto ir ribavirino deriniu vartoti nerekomenduojama.

Priminimas. Prieš vartodami šį vaistą kartu su ribavirinu, perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai“.

- vartojate **telbivudiną**. Jei vartojate **telbivudiną** kartu su šiuo vaistu arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su šiuo vaistu vartoti draudžiama.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

## Nėštumas

Tyrimų su nėščiomis gyvūnų patelėmis metu interferonai kartais sukelia persileidimą. Nežinoma, kokią įtaką šis vaistas turi nėščioms moterims. Gydomosi šiuo vaistu metu vaisingos merginos ir moterys turi naudotis veiksmingomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis (dviem skirtingais būdais).

Ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį. Todėl Jūs ir Jūsų partneris, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis **specialių apsaugos priemonių**:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims**, vartojančioms ribaviriną:

nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai reikia aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

- **vyriui**, vartojančiam ribaviriną:

negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent **naudojamas prezervatyvas**. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Jūs arba Jūsų partnerė turi vartoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai reikia aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

## Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jei vartojate šį vaistą, negalite **žindyti** kūdikio. Klauskite gydytojo patarimo.

Priminimas: prieš šio vaisto ir ribavirino derinio vartojimą perskaitykite **ribavirino** pakuotės lapelio „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ skyrių.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei vartodami šį vaistą jaučiatės pavargę, mieguisti ar sumirę, nevairuokite automobilio ir nedirbkite darbo, susijusio su mechanizmų valdymu.

## **PegIntron sudėtyje yra sacharozės**

Šio vaisto sudėtyje yra sacharozės. Jeigu netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaistinio preparato 0,7 ml sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis iš esmės yra „be natrio“.

## **3. Kaip vartoti PegIntron**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Bendroji informacija apie šio vaisto vartojimą

Gydytojas teisingą šio vaisto dozę nustatė pagal Jūsų arba vaiko, kuriuo rūpinatės, kūno masę. Jei reikia, dozę gali būti pakeista gydymo metu.

Šis vaistas skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad jis švirkščiamas trumpa injekcine adata į riebalinį audinį, kuris yra iškart po Jūsų oda. Jeigu vaistą švirkščiatės pats, Jums bus nurodyta, kaip pasiruošti ir atlikti injekciją. **Išsami instrukcija, kaip atlikti poodines injekcijas, yra pateikta pakuotės lapelio pabaigoje (žr. PAKUOTĖS LAPELIO PRIEDĄ „Kaip naudotis PegIntron užpildytu švirkštikliu“).**

Pasiruoškite vaisto dozę prieš pat švirkštimą ir iš karto ją suvartokite. Prieš vartodami atidžiai apžiūrėkite praskiestą tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jei pakito jo spalva (spalva pasikeitė lyginant su pradine tirpalo spalva) arba tirpale atsirado nuosėdų. Susišvirkštę vaisto, sunaikinkite PegIntron užpildytą švirkštiklį (CLEARCLICK) kartu su tirpalo likučiu. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, žiūrėkite 5 skyrių „Kaip laikyti PegIntron“.



Šį vaistą švirkškite vieną kartą per savaitę, tą pačią savaitės dieną. Tai padės Jums nepamiršti suvartoti vaisto.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės ir vartokite tiek laiko, kiek liepė gydytojas.

Jeigu Jums gydytojas paskyrė šį vaistą vartoti kartu su ribavirinu arba kartu su ribavirinu ir bocepreviru, tai prieš pradėdami gydytis vaistų deriniu perskaitykite ribavirino ir bocepreviro pakuotės lapelius.

#### Suaugusių pacientų gydymas deriniu su PegIntron

Paprastai kartu su ribavirino kapsulėmis šio vaisto skiriama 1,5 mikrogramo kilogramui kūno masės kartą per savaitę. Jeigu Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta remiantis Jūsų inkstų funkcija.

#### Suaugusių pacientų gydymas vienu PegIntron

Paprastai šio vaisto skiriama 0,5 arba 1,0 mikrogramų kilogramui kūno masės kartą per savaitę nuo 6 mėnesių iki 1 metų. Jeigu Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta remiantis Jūsų inkstų funkcija. Jums tinkamą dozę nustatys gydytojas.

#### Vartojimas 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams

dozė nustatoma atsižvelgiant į ūgį ir kūno masę. Jums arba vaikui, kurį slaugote, tinkamą dozę nustatys gydytojas Priklausomai nuo gydytojo sprendimo, Jūsų arba vaiko, kurį slaugote, gydymas truks iki 1 metų.

#### Visiems pacientams

Jeigu šį vaistą švirkščiate patys, įsitikinkite, ar ant vaisto pakuotės nurodyta paskirta dozė.

#### **Pavartojus per didelę PegIntron dozę**

Pasakykite apie tai kaip galima greičiau savo arba vaiko, kuriuo rūpinatės, gydytojui ar sveikatos priežiūros specialistui.

#### **Pamiršus pavartoti PegIntron**

Susišvirkškite (sušvirkškite) šio vaisto dozę, kai tik prisiminsite, tačiau tik per 1-2 dienas po pamirštosios dozės. Jeigu jau greitai reikia švirkšti kitą dozę, dvigubos dozės nešvirkškite, o tęskite gydymą įprastu būdu.

Jeigu abejojate, kreipkitės į savo ar vaiko, kuriuo rūpinatės, gydytoją ar vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Ne visi žemiau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai gali pasireikšti, tačiau, jei taip atsitiktų, gali prireikti medicininės pagalbos. Jei šis vaistas vartojamas vienas, kai kurie iš šių reiškinų pasireikš rečiau, o kai kurie visai nebus.

#### **Psichikos ir centrinės nervų sistemos pokyčiai**

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems šį vaistą vieną ar gydomiems kartu su ribavirinu, atsiranda depresija, kartais žmonės galvoja apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, galvoja apie savižudybę ar agresyviai elgiasi (kartais šis elgesys nukreiptas prieš kitus). Kai kurie pacientai iš tikrųjų nusizudė. Jei pastebite, kad tampate prisilėgtas ar galvojate apie savižudybę, ar keičiasi Jūsų elgesys, kreipkitės skubios pagalbos. Paprašykite šeimos nario ar artimo draugo iš karto įspėti Jus, jei pradeda ryškėti depresijos ar elgesio pakitimo požymiai.

Šiuo vaistu ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)**

Vienerius metus trukusio gydymo šiuo vaistu ir ribavirino deriniu metu, kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 1-5,5 metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

**Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją**, gydymo metu pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinio poveikio reiškinių.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- kvėpavimo problemos (tarp jų ir dusulys),
- depresija,
- neramus miegas, sutrikęs mąstymas arba negebėjimas susikaupti, svaigulys,
- stiprus skrandžio skausmas ar spazmai,
- karščiavimas arba šaltkrėtis prasidedantis praėjus kelioms savaitėms po gydymo pradžios,
- skausmingi, apimti uždegimo raumenys (kartais sunkūs).

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- krūtinės skausmas, širdies plakimo pokyčiai,
- sumišimas,
- sunku išlikti budriam, nutirpimo ar dilgsėjimo pojūtis
- skausmas Jūsų nugaros apačioje arba šone, sunkumas ar negalėjimas šlapintis,
- akių, klausos ir regos sutrikimai,
- stiprus ar skausmingas odos ar gleivinių paraudimas
- stiprus kraujavimas iš nosies, dantenų ar kitos kūno dalies.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- noras save žaloti,
- haliucinacijos.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):**

- traukuliai,
- kraujas ar kraujo krešuliai išmatose (juodos, deguto spalvos išmatos).

#### **Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):**

- noras kitiems pakenkti.

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas gydant **suaugusius pacientus**:

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- depresija, padidėjęs dirglumas, sunku užmigti ir nemiga, nerimas ir nervingumas, pasunkėjęs gebėjimas susikaupti, nuotaikos svyravimai,
- galvos skausmas, svaigulys, nuovargio pojūtis, šaltkrėtis, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, virusinės infekcijos, silpnumas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, faringitas (gerklės skausmas), kosulys,
- skrandžio skausmas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas, apetito praradimas, kūno masės netekimas, burnos džiūvimas,
- plaukų slinkimas, niežulys, sausa oda, bėrimas, injekcijos vietos sudirginimas arba paraudimas (retai odos pakenkimas),
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (kuris gali sukelti nuovargį, dusulį, svaigimą), tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (tai daro Jus imlesnį įvairioms infekcijoms),
- raumenų ir sąnarių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas.

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- kraujo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali lengvai atsirasti kraujosruvų ir spontaniškas kraujavimas, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (kaip sergant podagra), žemas kalcio kiekis kraujyje,
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl kurio gali atsirasti nuovargis, prislėgta nuotaika, padidėti jautrumas šalčiui bei kiti simptomai), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (dėl kurio gali atsirasti nervingumas, karščio netoleravimas ir pernelyg didelis prakaitavimas, kūno masės netekimas, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), drebulys), liaukų sutinimas (sutinę limfmazgiai), troškulys,
- pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), susijaudinimasis, nervingumas, mieguistumas, miego sutrikimai, keisti sapnai, sumažėjęs susidomėjimas veikla, sumažėjęs susidomėjimas seksu, erekcijos problemos, padidėjęs apetitas, minčių susipainiojimas, drebančios rankos, koordinacijos sutrikimai, *vertigo* (sukimosi jausmas), sustingimo, skausmo ar dilgčiojimo pojūtis, sustiprėjęs arba susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, raumenų įtampa, galūnes skausmas, artritas (sąnarių uždegimas), migrena, padidėjęs prakaitavimas,
- akių skausmas arba infekcijos, neryškus matymas, sausos arba ašarotos akys, klausos sutrikimai (apkurtimas), spengimas ausyse,
- sinusitas (ančių uždegimas), kvėpavimo takų infekcijos, užgulta ar varvanti nosis, sunku kalbėti, kraujavimas iš nosies, pūslelinė (*herpes simplex*), grybelinės ar bakterinės infekcijos, ausų infekcija (ausies skausmas),
- nevirškinimas, rėmuo, paraudimas ar žaizdelės burnoje, liežuvio deginimo pojūtis, raudonos ar kraujuojančios dantenos, vidurių užkietėjimas, dujos žarnyne, vidurių išsipūtimas, hemorojus, liežuvio skausmas, skonio pakitimai, dantų problemos, per didelis skysčių praradimas, padidėjęs kepenys,
- psoriazė, odos jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos paraudimas arba kitokie pokyčiai, pabrinkęs veidas, rankos ar pėdos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti su šlapimojančiais pažeidimais), paprastieji spuogai, dilgėlinė, pakitusi plaukų struktūra, nagų pažeidimai, skausmas injekcijos vietoje,
- sunkios arba nereguliarios mėnesinės arba nevienos mėnesinių, nenormaliai gausios ir ilgos mėnesinės, kiaušidžių ar makšties pažeidimai, krūtų skausmas, seksualinės problemos, sudirginta prostatos liauka, padidėjęs noras šlapintis,
- krūtinės skausmas, skausmas dešinėje sorkaulių srityje, prasta savijauta, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, silpnumas, kraujo priplūdimas į veidą, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), dažnas širdies plakimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- savižudybė, bandymas žudyti, mintys apie savižudybę, panikos priepuolis, iliuzijos, haliucinacijos,
- padidėjusio jautrumo vaistui reakcijos, širdies priepuolis, kasos uždegimas, kaulų skausmas ir cukrinis diabetas,
- baltojo eksudato dėmės (baltos nuosėdos tinklainėje).

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):**

- dalinė ketoacidozė (kritinė medicininė būklė dėl ketoninių kūnų susidarymo kraujyje esant nepastebimam cukriniam diabetui),
- priepuoliai ir bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais),
- akių sutrikimai, įskaitant regėjimo pakitimus, tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos užsikimšimas, optinio nervo uždegimas, akies patinimas,
- stazinis širdies nepakankamumas, pakitęs širdies ritmas, perikarditas (širdiplėvės uždegimas), raumenų ir periferinių nervų uždegimas ir degeneracija, inkstų problemos,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, kūno masės netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais bei liaukų padidėjimu).

**Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):**

- aplastinė anemija, insultas (smegenų kraujotakos sutrikimas), toksinė epidermio nekrolizė, *Stevens-Johnson*'o sindromas ar daugiaformė eritema (įvairus skirtingo sunkumo išbėrimas,

įskaitant mirtiną, kartu gali atsirasti pūslių burnos, nosies, akių ar kitoje gleivinėje bei nusilupsti pažeista oda).

- vartojant alfa-interferonus sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydytiems didelėmis dozėmis.

#### **Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):**

- grynoji eritropoezės ląstelių aplazija (būklė, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių). Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas;
- veido paralyžius (vienos veido pusės silpnumas ar pasmukimas), sunki alerginė reakcija, pvz., angioneurozinė edema (alerginė odos liga pasireišianti ribotu dėmės pavidalo paburkimu, pažeidžiančiu odą, poodinius sluoksnius, gleivines ir kartais vidaus organus), manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas, atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akims, odai, ausų membranoms, garsui ir nugaros smegenims), pakitusi liežuvio spalva;
- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę;
- plaučių fibrozė (plaučių randėjimas);
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo PegIntron pradžios;
- pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligo atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Jeigu esate **HCV ir ŽIV infekuotas suaugęs pacientas** ir Jums taikoma LAART, tai pradėjus vartoti šio vaisto ir ribavirino derinį, gali padidėti pieno rūgšties acidozės, kepenų veiklos nepakankamumo ir kraujo sutrikimų (deguonį pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, su infekcija kovojančių tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių kiekio bei kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimo) rizika.

HCV ir ŽIV infekuotiems suaugusiems žmonėms, kuriems taikoma LAART, vartojant šį vaistą ir kartu ribavirino kapsules pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- burnos kandidozė (pienagė);
- riebalų metabolizmo sutrikimas;
- CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas;
- apetito sumažėjimas;
- nugaros skausmas;
- hepatitas;
- galūnių skausmas;
- bei kitų kraujo parametrų nuokrypis nuo normos.

#### **Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams**

Toliau nurodyti šalutinio poveikio reiškiniai pasireiškė **vaikams ir paaugliams**:

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- apetito netekimas, svaigulys, galvos skausmas, vėmimas, pykinimas, skrandžio skausmas,
- plaukų slinkimas, odos sausumas, skausmas sąnariuose ir raumenyse, paraudimas injekcijos vietoje,
- sudirginimo pojūtis, nuovargio pojūtis, prasta savijauta, skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, į gripo panašūs simptomai, silpnumas, augimo tempo sulėtėjimas (amžiui būdingo ūgio arba kūno masės),
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti nuovargį, dusulį, svaigimą.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):**

- grybelinė infekcija, peršalimas, pūslelinė, faringitas (gerklės skausmas), sinusitas, ausų infekcija, kosulys, gerklės skausmas, akių skausmas,
- kraujo plokštelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali lengvai atsirasti kraujosruvų ir spontaniškas kraujavimas, liaukų sutinimas (sutinę limfmazgiai), skydliaukės tyrimų (iš kraujo) pakitimai, skydliaukės aktyvumo sumažėjimas, dėl kurio gali atsirasti nuovargis, prislėgta nuotaika, padidėti jautrumas šalčiui ir kiti simptomai,
- noras arba bandymas save sužaloti, agresyvus elgesys, sujaudinimas, pyktis, nuotaikos pakitimai, nervingumas arba nerimastingumas, depresija, nerimas, sunkumas užmigti ir miegoti, emocinis nestabilumas, prasta miego kokybė, mieguistumas, dėmesio sutrikimas,
- skonio pokyčiai, viduriavimas, nevirškinimas, burnos skausmas,
- alpimas, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), greitas širdies plakimas, veido ir kaklo paraudimas, kraujavimas iš nosies,
- žaizdelės burnoje, skeldėjančios lūpos ir įtrūkimai burnos kampučiuose, bėrimas, odos raudonumas, niežėjimas, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti su šlapiuojančiais pažeidimais), paprastieji spuogai,
- nugaros skausmas, raumenų ir kaulų skausmas, galūnių skausmas, sausumas, skausmas, bėrimas, sudirginimas arba niežėjimas injekcijos vietoje.

### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):**

- skausmingas arba apsinkintas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, per didelis baltymo kiekis šlapime, skausmingos menstruacijos,
- niežėjimas aplink išangę (spalinės ir askaridės), skrandžio ir žarnyno gleivinės uždegimas, dantenu uždegimas, kepenų padidėjimas,
- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai, drebulys, sumažėjęs jautrumas lietimui, nutirpimo arba dilgčiojimo pojūtis, skausmas, sklindantis palei vieną ar daugiau nervų, mieguistumas,
- vidinio akių vokų paviršiaus gleivinės kraujavimas, akių niežėjimas, akių skausmas, neryškus matymas, šviesos netoleravimas,
- žemas kraujospūdis, blyškumas, diskomfortas nosyje, sloga, švokštimas, apsinkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas ir diskomfortas,
- paraudimas, patinimas, odos skausmas, uostinė pūslelinė, odos jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos spalvos netekimas, odos lupimasis, raumens audinio sutrumpėjimas, raumenų trūkčiojimas, veido skausmas, kraujosruvos.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Priminimas saugumui: pacientams, kuriems paskirtas gydymas šio vaisto, bocepreviro ir ribavirino deriniu: praeime perskaityti šių pakuotės lapelių skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

### **5 Kaip laikyti PegIntron**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiestą tirpalą (tirpalas ruošiamas sumaišant PegIntron miltelius su skysčiu užpildytame švirkštiklyje) suvartokite tuoj pat arba per 24 valandas (24 valandas tirpalas gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje)).

Pakitęs miltelių spalvai (milteliai turi būti balti), šio vaisto vartoti negalima. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Nevartokite, jei pakito tirpalo spalva ar atsirado nuosėdų. Suleidę dozę, išmeskite PegIntron užpildytą švirkštiklį (CLEARCLICK) kartu su nesuvaldytu tirpalu likučiu.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### PegIntron sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra peginterferonas alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą.  
Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 50 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

PegIntron 80 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 80 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą.  
Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 80 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

PegIntron 100 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 100 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą.  
Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 100 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

PegIntron 120 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 120 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą.  
Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 120 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

PegIntron 150 mikrogramų, milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje  
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 150 mikrogramų peginterferono alfa-2b skaičiuojant baltymą.  
Paruošus, kaip rekomenduojama, iš kiekvieno flakono gaunama 150 mikrogramų/0,5 ml tirpalo.

- Pagalbinės medžiagos yra:  
Miltelių izotoninis vanduo: dinatrio vandenilio fosfatas; natrio divandenilio fosfatas dihidratas; sacharozė ir polisorbatai 80.  
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

### PegIntron išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra milteliai ir tirpiklis (skystis) injekciniam tirpalui užpildytame švirkštiklyje (CLEARCLICK).

Balti milteliai bei skaidrus ir bespalvis tirpiklis yra patalpinti dviejų kamerų stikliniame užtaise, esančiame vienkartiname užpildytame švirkštiklyje.

Tiekiamos šios skirtingų dydžių PegIntron pakuotės:

- 1 užpildytas švirkštiklis su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui,  
1 injekcinė adata ("Push-On Needle"),  
2 tamponai,
- 4 užpildyti švirkštikliai su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui,

- 4 injekcinės adatos ("Push-On Needle"),  
8 tamponai,  
- 12 užpildyti švirkštiklių su milteliais ir tirpikliu injekciniam tirpalui,  
12 injekcinių adatų ("Push-On Needle"),  
24 tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel.: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel.: 0800 373 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58222010  
dpoc\_czcslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsamni informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>



## PAKUOTĖS LAPELIO PRIEDAS

### **Kaip naudotis PegIntron užpildytu švirkštikliu**

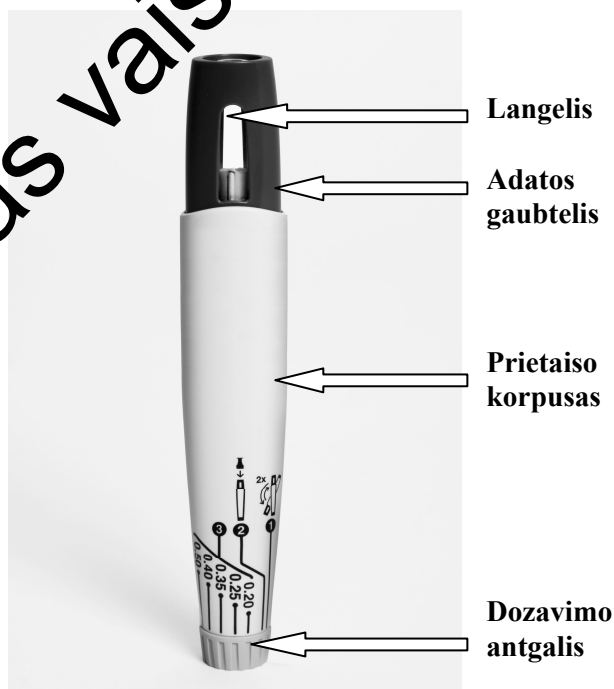
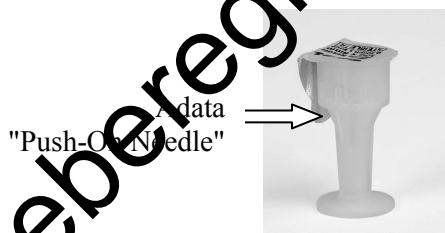
Šioje instrukcijoje paaiškinta, kaip pačiam susišvirkšti vaistą, naudojantis užpildytu švirkštikliu. Prašome atidžiai perskaityti šią instrukciją ir nuosekliai laikytis. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas parodys Jums, kaip pačiam susišvirkšti vaistą. Nebandykite švirkštis vaistų kol nebūsime įsitikinę, kad gerai suprantate, kaip naudotis užpildytu švirkštikliu. Kiekvienas užpildytas švirkštiklis yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

### **Pasiruošimas**

- Susiraskite gerai apšviestą, švarų ir lygų paviršių, tokį kaip stalas.
- Išimkite užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo. Patikrinkite tinkamumo vartoti laiką, atspausdintą ant kartono dėžutės po Tinka iki, ir įsitikinkite, kad jis nėra pasibaigęs. Nevartokite, jei tinkamumo vartoti laikas yra pasibaigęs.
- Išimkite užpildytą švirkštiklį iš kartono dėžutės.
- Padėkite užpildytą švirkštiklį ant lygaus švaraus paviršiaus ir palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros (bet ne aukštesnės kaip 25 °C). Tai gali užtrukti iki 20 minučių.
- Kruopščiai muilu ir šiltu vandeniu nusiplaukite rankas. Siekdami sumažinti infekcijos pavojų, išlaikykite darbo vietą, rankas ir injekcijos vietą švarias.

Jums reikės šių priemonių, kurios yra pakuotėje:

- užpildyto švirkštiklio (CLEARCLICK),
- adatos ("Push-On Needle"),
- 2 alkoholiu suvilgytų tamponų.



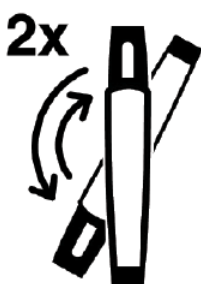
### **1. Paruoškite vaistą.**

- Užpildytą švirkštiklį laikykite vertikaliai, dozavimo antgaliu žemyn.
- Pasukite dozavimo antgalį iki skaičiaus 1 (žiūrėkite 1 paveikslėlį). Galite išgirsti „spragtelėjimo“ garsą.



1 paveikslėlis

- ŠVIRKŠTIKLIO NEPURTYKITE. Norėdami paruošti vaistą, užpildytą švirkštiklį pora kartų švelniai pavartykite (žiūrėkite 2 paveikslėlį).



2 paveikslėlis

- Pažiūrėkite pro langelį. Prieš vartojimą paruošta tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jeigu jis pakeitė spalvą ar jame yra dalelių.

## 2. Pritvirtinkite adatą.

- Pasukite dozavimo antgalį iki skaičiaus 2 (žiūrėkite 3 paveikslėlį). Galite išgirsti „spragtelėjimo“ garsą.



3 paveikslėlis

Nuvalykite užpildyto švirkštiklio viršutinį galą, ant kurio bus tvirtinama adata, alkoholiu suvilgytu tamponu (žiūrėkite 4 paveikslėlį).



#### 4 paveikslėlis

- Prieš pritvirtindami adatą ("Push-On Needle") prie užpildyto švirkštiklio nuo adatos gaubtelio nuplėškite geltoną popieriuką (žiūrėkite 5 paveikslėlį).



5 paveikslėlis

- Laikykite užpildytą švirkštiklį vertikaliai ir stipriai paspauskite adatą žemyn (žiūrėkite 6 paveikslėlį). Spausdami adatą galite girdėti minkštą garsą.



6 paveikslėlis

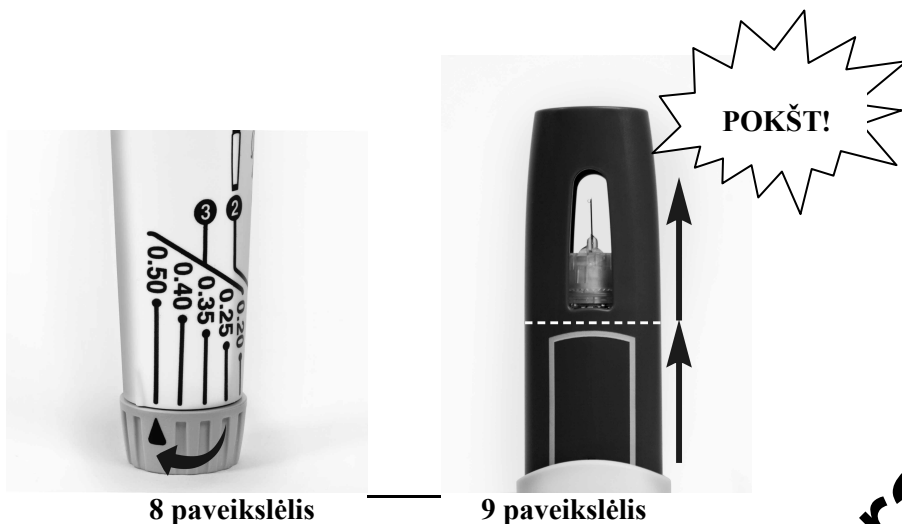
- Nuimkite adatos gaubtelį. Jūs galite pastebėti, kad iš adatos išvarvėjo šiek tiek skysčio (žiūrėkite 7 paveikslėlį). Tai įprasta.



7 paveikslėlis

### 3. Nustatykite dozę.

- Pasukite dozuavimo antgalį iki skaičiaus, rodančio **Jums paskirtą dozę** (žiūrėkite 8 paveikslėlį). Sukdami galite girdėti spragsėjimą.  
Paskyba. Sukant adatos gaubtelis ATŠOKS automatiškai (žiūrėkite 9 paveikslėlį). Prieš švirkšdami jūs galite nustatyti bet kurią dozę.

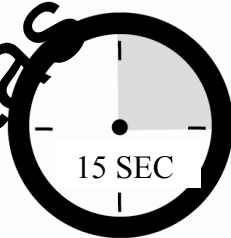


8 paveikslėlis

9 paveikslėlis

### Jūs esate pasiruošęs susišvirkšti vaistą

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo srityje ar ant šlaunies. Venkite švirkštis į bambos ir juosmens plotą. Jeigu esate labai liesas (-a), turite švirkštis tik į šlaunį. Kiekviena karta švirkštis vis į kitą vietą. Nešvirkškite PegIntron į sudirgintą, paraudusią, sumuštą, užkrėstą arba vietą, kurioje yra randų, tempimo ruožų ar guzų.
- Nuvalykite injekcijos vietą nauju alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite odai pačiai nudžiūti.
- Suimkite neįtemptos odos raukšlę toje vietoje, kurią nuvalėte švirkštimui.
- Prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, kaip pavaizduota 10 paveikslėlyje. Adatos gaubtelis automatiškai atsitrauks atgal, kad adata būtų galima sušvirkšti vaistą.
- **Užpildytą švirkštiklį prispaudę prie odos laikykite 15 sekundžių.** Pastaba. Nepraėjus 10 sekundžių – priklausomai nuo dozės - užpildytas švirkštiklis spragtelės. Papildomos 5 sekundės užtikrins, kad buvo sušvirkšta visa dozė.  
Pastaba. Vos tik atitrauksite užpildytą švirkštiklį nuo odos, adatos gaubtelis tuoj pat uždengs adatą



10 paveikslėlis. Švirkštimas į šlaunį.

### Injekcijos priemonių šalinimas

Užpildytas švirkštiklis, adata ir visos švirkštimui skirtos priemonės yra skirtos vienkartiniam naudojimui ir po injekcijos turi būti sunaikinamos. Panaudotus užpildytus švirkštiklius išmeskite į uždarą talpyklę. Tinkamos talpyklės teiraukitės savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo arba vaistininko.