

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas

Kiekviename flakone yra 1 ml tirpalo, kuriame yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a\*.

Šis stiprumas rodo, kiek interferono alfa-2a yra peginterferono alfa-2a sudėtyje, neatsižvelgiant į prijungtąją dalį.

\*Veiklioji medžiaga, peginterferonas alfa-2a, yra baltymas interferonas alfa-2a, gaminamas naudojant *Escherichia coli* pagal rekombinacinės DNR technologiją, ir kovalentiniu ryšiu su juo sujungtas bis-[monometoksipolietileno glikolis].

Šio vaistinio preparato stiprumo negalima lyginti nė su vieno kitų pegiliuotų ar nepegiliuotų tos pačios vaistų klasės baltymų stiprumu. Daugiau informacijos žiūrėti 5.1 skyriuje.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: benzilo alkoholis (10 mg / 1 ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Lėtinis hepatitas B

##### *Suaugę pacientai*

Pegasys skiriamas turinčių teigiamą ar neigiamą hepatito B viruso e (angl. *envelope*) antigeno (HBeAg) rodmenį suaugusių pacientų lėtiniam hepatitui B (LHB) gydyti, kai kepenų veikla kompensuota, yra virusų replikacijos požymių, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, taip pat histologiškai patvirtintas kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

##### *3 metų ir vyresni vaikai*

Pegasys skiriamas 3 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, kuriems nėra kepenų cirozės, teigiamą antigeno HBeAg rodmenį turinčiam LHB gydyti, kai yra viruso replikacijos įrodymų ir serume yra nuolat padidėjęs ALT aktyvumas. Apie sprendimo pradėti gydyti vaiką priėmimą aprašyta 4.2, 4.4 ir 5.1 skyriuose.

## Lėtinis hepatitas C

### *Suaugę pacientai*

Pegasys kartu su kitais vaistiniais preparatais skirtas lėtiniam hepatitui C (toliau - LHC) gydyti pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Apie hepatito C viruso (HCV) genotipo specifinį aktyvumą skaitykite 4.2 ir 5.1 skyriuose.

### *5 metų ir vyresni vaikai*

Pegasys kartu su ribavirinu skirtas gydyti anksčiau dar negydytus LHC sergančius 5 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, kurių serume yra nustatyta HCV RNR.

Sprendžiant, ar pradėti gydymą vaikystėje, yra svarbu turėti omenyje sudėtinio gydymo sukeltą augimo sulėtėjimą. Augimo sulėtėjimo grįžtamumas yra abejotinas. Kiekvienu konkrečiu atveju dėl gydymo reikia priimti individualų sprendimą (žr. 4.4 skyrių).

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą pradėti gali tik sergančių hepatitu B arba hepatitu C pacientų gydymo patirties turintis gydytojas.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, preparato charakteristikų santraukas (PCS). Monoterapija gydant hepatitą C gali būti svarstoma tik tada, kai yra kontraindikacijų gydymui kitais vaistiniais preparatais.

### Dozavimas

#### *Lėtinis hepatitas B – suaugę pacientai*

Teigiamą ar neigiamą HBeAg rodmenį turinčiam LHB gydyti rekomenduojama Pegasys dozė bei gydymo trukmė – 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę 48 savaites. Informaciją apie atsako į taikomą gydymą nuspėjamumo rodmenis rasite 5.1 skyriuje.

#### *Lėtinis hepatitas C*

##### *Dar negydyti suaugę pacientai*

Rekomenduojama Pegasys dozė – 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę, kartu su geriamuoju ribavirinu arba be jo (monoterapija).

Vartojamo kartu su Pegasys ribavirino dozė nurodyta 1 lentelėje. Ribavirino dozę reikia išgerti valgant.

##### *Gydymo trukmė – gydant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, deriniu*

Kai LHC gydymui Pegasys skiriamas kartu su ribavirinu, gydymo trukmė priklauso nuo virusų genotipo. Pacientus, kurie infekuoti genotipo 1 HCV ir kuriems 4-ąją savaitę HCV RNR aptinkama, neatsižvelgiant į prieš gydymą buvusį viremijos laipsnį, reikia gydyti 48 savaites.

Apie 24 savaičių gydymą gali būti svarstoma, kai pacientai infekuoti

- 1-ojo genotipo virusu ir prieš pradėdant gydymą turi neryškią viremiją (NRV) (≥ 800 000 TV/ml) arba
- 4-ojo genotipo virusu.

ir pacientų HCV RNR rodmuo 4-ąją savaitę tampa neigiamas bei toks išlieka iki 24-osios savaitės.

Tačiau bendras 24 savaites trunkantis gydymas, palyginti su 48 savaičių gydymu, gali būti susijęs su didesne atkryčio rizika (žr. 5.1 skyrių). Kada sprendžiama apie šių pacientų gydymo trukmę, turi būti

atsižvelgiama į kombinuoto gydymo toleravimą ir papildomus prognozės veiksnius, pvz., fibrozės laipsnį. Gydymo trumpinimą infekuotiems 1-ojo genotipo virusu pacientams, kurių pradinė ryški viremija (RV) (> 800 000 TV/ml) ir kurių HCV RNR tampa neigiama 4-ąją savaitę bei HCV RNR išlieka neigiama 24-ąją savaitę, reikia apsvarstyti net dar atsargiau, kadangi turimi negausūs duomenys leidžia manyti, kad tai gali labai neigiamai paveikti ilgalaikę virusologinę reakciją.

2-ojo arba 3-iojo genotipo HCV infekuotus pacientus, kuriems 4-ąją savaitę HCV RNR aptinkama, neatsižvelgiant į prieš gydymą buvusią viremiją, reikia gydyti 24 savaites. Apie vien tik 16 savaičių trukmės gydymą gali būti svarstoma, kai parinktiems pacientams, infekuotiems 2-ojo arba 3-iojo genotipo virusais, yra pradinė NRV (≤ 800 000 TV/ml) ir HCV rodmuo 4 gydymo savaitę tampa neigiamas ir išlieka neigiamas 16 savaitę. Apskritai, su 16 savaičių gydymu, palyginti su 24 savaičių gydymu, gali būti susijusi mažesnė atsako tikimybė ir didesnė atkryčio rizika (žr. 5.1 skyrių). Kai svarstoma apie šių pacientų kitokį nei standartinį 24 savaičių trukmės gydymą, turi būti atsižvelgiama į kombinuoto gydymo toleravimą ir esamus papildomus klinikinius arba prognozės veiksnius, pvz., fibrozės laipsnį. Gydymo trumpinimą genotipo 2 arba 3 virusais infekuotiems pacientams, kurių pradinė RV (> 800 000 TV/ml), ir kurių HCV rodmuo tampa neigiamas 4 savaitę, reikia apsvarstyti dar atsargiau, nes tai gali labai neigiamai paveikti ilgalaikę virusologinę reakciją (žr. 1 lentelę).

Duomenų apie pacientus, infekuotus 5-ojo ar 6-ojo genotipų virusais, yra mažai; todėl juos rekomenduojama gydyti derinant su 1000/1200 mg ribavirino 48 savaites.

### 1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos gydant vaistų deriniu lėtiniu hepatitu C sergančius suaugusius pacientus

| Genotipas                       | Pegasys dozė   | Ribavirino dozė                                  | Gydymo trukmė                      |
|---------------------------------|----------------|--|------------------------------------|
| Genotipas 1, NRV ir GVA*        | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br><sup>3</sup> 75 kg = 1200 mg | 24 savaitės arba<br>48 savaitės    |
| Genotipas 1, RV ir GVA*         | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br><sup>3</sup> 75kg = 1200 mg  | 48 savaitės                        |
| Genotipas 4 ir GVA*             | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br><sup>3</sup> 75 kg = 1200 mg | 24 savaitės arba<br>48 savaitės    |
| Genotipas 1 arba 4, GVA nėra*   | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br><sup>3</sup> 75 kg = 1200 mg | 48 savaitės                        |
| Genotipas 2 arba 3, GVA nėra**  | 180 mikrogramų | 800 mg   | 24 savaitės                        |
| Genotipas 2 arba 3 NRV ir GVA** | 180 mikrogramų | 800 mg <sup>(a)</sup>                            | 16 <sup>(a)</sup> arba 24 savaitės |
| Genotipas 2 arba 3 RV ir GVA**  | 180 mikrogramų | 800 mg   | 24 savaitės                        |

\*GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę ir HCV RNR neaptinkama 24-ąją savaitę;

\*\*GVA= greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

NRV = ≤ 800 000 TV/ml; RV = > 800 000 TV/ml.

<sup>(a)</sup> Šiuo metu nėra aišku, ar aukštesnė ribavirino dozė (1000/1200 mg/d pagal kūno svorį) lemia didesnę IVR dažnį, nei sutrumpintas iki 16 savaičių gydymas 800 mg/d doze.

Sutrumpinto pradinio 16 savaičių vietoj 24 savaičių gydymo galutinis klinikinis poveikis, atsižvelgiant į nereaguojančių ir recidyvuojančių pacientų pakartotinį gydymą, nežinomas.

Rekomenduojama Pegasys monoterapijos trukmė – 48 savaitės.

#### Jau gydyti suaugę pacientai

Rekomenduojama Pegasys dozė skiriant kartu su ribavirinu – 180 µg kartą per savaitę į poodį.

Pacientams, kurių kūno svoris < 75 kg ir <sup>3</sup> 75 kg, per parą skiriama atitinkamai 1000 mg ir 1200 mg ribavirino, nepriklausomai nuo viruso genotipo.

Pacientų, kuriems 12 savaitę virusų aptinkama, gydymą reikia nutraukti. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė – 48 savaitės. Jeigu svarstoma, kaip gydyti pacientus, infekuotus genotipo 1 virusais ir

nereagavusius į ankstesnį gydymą peginterferonu ir ribavirinu, rekomenduojama 72 savaičių bendra gydymo trukmė (žr. 5.1 skyrių).

#### ŽIV ir HCV koinfekuoti suaugę pacientai

Rekomenduojama Pegasys dozė monoterapijos atveju arba derinant jį su ribavirinu yra 180 mikrogramų į poodį kartą per savaitę 48 savaites. Genotipo 1 HCV infekuotiems pacientams, kurių kūno svoris < 75 kg ir <sup>3</sup> 75 kg, per parą skiriama atitinkamai 1000 mg ir 1200 mg ribavirino. Kitais nei genotipo 1 HCV infekuotiems pacientams per parą skiriama 800 mg ribavirino. Trumpiau nei 48 savaites trunkantis gydymas iširtas nepakankamai.

#### Gydymo trukmė, kai Pegasys skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, preparato charakteristikų santraukas (PCS).

#### Reagavimo ir nereagavimo nuspėjamumas skiriant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, derinį anksčiau negydytų pacientų gydymui

Ankstyvoji virusologinė reakcija, kuri apibūdinama kaip būklė, kai po 12 savaičių gydymo viremija (virusų kopijų skaičius) sumažėja 2 log arba HCV RNR nebeaptinkama, rodo, kad galima prognozuoti ilgalaikę reakciją (žr. 2 ir 13 lenteles).

#### **2 lentelė. Prognozė lėtiniu hepatitu Csergantiems pacientams pagal virusologinį atsaką 12-ąją gydymo savaitę, kai vartojamos rekomenduojamos Pegasys kombinuoto gydymo dozės**

| Genotipas                    | Neigiama                      |                           |                         | Teigiama                    |                    |                          |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|
|                              | Po 12 savaičių reakcijos nėra | Ilgalaikės reakcijos nėra | Prognozė                | Po 12 savaičių reakcija yra | Ilgalaikė reakcija | Prognozė                 |
| Genotipas 1<br>(N = 569)     | 102                           | 97                        | <b>95 %</b><br>(97/102) | 467                         | 271                | <b>58 %</b><br>(271/467) |
| Genotipas 2 ir 3<br>(N = 96) | 3                             | 3                         | <b>100 %</b><br>3/3     | 93                          | 81                 | <b>87 %</b><br>(81/93)   |

Pacientams, kuriems taikyta Pegasys monoterapija, neigiama ilgalaikės reakcijos prognozė buvo 98 %.

Panaši neigiama prognozė nustatyta ŽIV ir HCV koinfekuotiems pacientams, gydytiems vien Pegasys (monoterapija) ar jo ir ribavirino deriniu (atitinkamai: 100 % - 130/130 ar 98 % - 83/85). ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, užsikrėtusiems genotipo 1 ir genotipo 2/3 virusais, taikant kombinuotą gydymą teigiamai vertinama prognozė nustatyta 45 % (50/110) ir 70 % (59/84).

#### Reagavimo ir nereagavimo nuspėjamumas, skiriant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, derinį jau gydytų pacientų gydymui

Įrodyta, kad virusų nuslopinimas 12-ąją savaitę (HCV RNR neaptinkama daugiau kaip 50 TV/ml) pakartotinai gydant 48 arba 72 savaites į ankstesnį gydymą nereagavusius pacientus, prognozuoja ilgalaikę virusologinę reakciją. Jeigu, gydant 48 ar 72 savaites, 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas nepasiektas, tikimybė, kad nebus ilgalaikės virusologinės reakcijos, atitinkamai buvo 96 % (363 iš 380) ir 96 % (324 iš 339). Jeigu, gydant 48 arba 72 savaites, 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas, ilgalaikės virusologinės reakcijos tikimybė atitinkamai buvo 35 % (20 iš 57) ir 57 % (57 iš 100).

#### Dozės keitimas, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas, suaugusiems pacientams

##### Bendrosios nuorodos

Kai dozė reikia keisti dėl apysunkių ar sunkių nepageidaujamų reakcijų (klinikinių ir/ar nustatomų laboratoriskai), suaugusiems pacientams iš pradžių paprastai pakanka dozę sumažinti iki

135 mikrogramų. Kartais dozę būtina sumažinti iki 90 mikrogramų ar 45 mikrogramų. Kai nepageidaujamos reakcijos susilpnėja, galima apsvarstyti, ar dozę padidinti šiek tiek, ar didinti iki pradinės (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Hematologinės reakcijos (žr. taip pat 3 lentelę)

Jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) yra nuo 500 iki 750 ląstelių / mm<sup>3</sup>, suaugusiems pacientams dozę patartina mažinti. Pacientus, kurių ANS yra mažesnis kaip 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>, gydyti reikia liautis, kol ANS padidės iki > 1000 ląstelių/mm<sup>3</sup>. Vėl pradėjus gydyti iš pradžių reikia skirti 90 mikrogramų Pegasys ir nuolat tirti neutrofilų skaičių.

Jeigu trombocitų skaičius yra nuo 25 000 iki 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>, dozę patartina sumažinti iki 90 mikrogramų. Gydyimą nutraukti rekomenduojama tuomet, kai trombocitų sumažėja iki < 25 000 ląstelių/mm<sup>3</sup>.

Specifinės gydymo režimo rekomendacijos, kai suaugusiam pacientui staiga atsiranda anemija, yra šios: ribavirino dozę reikia sumažinti iki 600 miligramų per parą (200 miligramų rytą ir 400 miligramų vakare), jei atsiranda bet kuris šių reiškinų: (1) pacientui, nesergančiam sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobinas sumažėja iki < 10 g/dl ir <sup>3</sup> 8,5 g/dl ar (2) pacientui, sergančiam stabilia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, per bet kurias 4 gydymo savaites hemoglobinas mažėja po <sup>3</sup> 2 g/dl. Vėl skirti pradinę dozę nepatartina. Ribaviriną skirti reikia liautis, jei atsiranda bet kuris šių reiškinų: 1) pacientui, nesergančiam sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobinas krenta ir laikosi < 8,5 g/dl; 2) pacientui, sergančiam stabilia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobino lieka < 12 g/dl, nežiūrint to, kad 4 savaites dozė sumažinta. Jei nukrypimas nuo normos išnyksta, gydytojo nuožiūra ribaviriną galima vėl pradėti vartoti po 600 miligramų per parą, vėliau paros dozę didinti iki 800 miligramų. Pradinę dozę skirti nepatartina.

**3 lentelė. Dozės tikslinimas suaugusiems pacientams, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas (daugiau gairių taip pat rasite tekste aukščiau)**

|  | Sumažinti ribavirino dozę iki 600 mg                 | Nebeskiirti ribavirino                             | Sumažinti Pegasys dozę iki 135/90/45 mikrogramų  | Nebeskiirti Pegasys             | Nebeskiirti šių vaistų derinio      |
|--|--|--|--|---------------------------------|-------------------------------------|
| Absoliutus neutrofilų skaičius               |  |  | Nuo 500 iki 750 ląstelių / mm <sup>3</sup>       | < 500 ląstelių /mm <sup>3</sup> |                                     |
| Trombocitų skaičius                          |  |  | Nuo 25 000 iki 50 000 ląstelių / mm <sup>3</sup> |                                 | < 25 000 ląstelių / mm <sup>3</sup> |
| Hemoglobinas - nesergant širdies liga        | < 10 g/dl ir <sup>3</sup> 8,5 g/dl                   | < 8,5 g/dl   |  |                                 |                                     |
| Hemoglobinas - sergant stabilia širdies liga | mažėja <sup>3</sup> 2 g/dl per bet kurias 4 savaites | < 12 g/dl nežiūrint, kad 4 savaitės dozė sumažinta |  |                                 |                                     |

Kai ribavirinas netoleruojamas, toliau gydoma vien Pegasys (monoterapija).

#### Kepenų veikla

Sergantiesiems LHC dažnai pasitaiko kepenų funkcijos tyrimų rodmenų svyravimai. Pegasys gydytiems pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems buvo virusologinis atsakas, palyginti su išėjiniu jos dydžiu (ID), suaktyvėja ALT (GPT).

Klinikinių LHC tyrimų su suaugusiais pacientais metu atskiri ALT suaktyvėjimai (<sup>3</sup> 10 x viršutinės normos ribos (VNR), ar <sup>3</sup> 2 x ID pacientams, kurių ALT išėjinis dydis <sup>3</sup> 10 x VNR), išnykstantys be dozės keitimo, pastebėti 8 pacientams iš 451 paciento, gydyto vaistų deriniu. Jei ALT aktyvumas didėja toliau ar atakliai laikosi, dozę reikia mažinti iš pradžių iki 135 mikrogramų. Kai pakilęs ALT aktyvumas toliau didėja, nežiūrint to, kad dozė sumažinta, ar yra lydimas padidėjusios bilirubino

koncentracijos ar akivaizdaus kepenų funkcijos nepakankamumo požymių, gydyti reikia liautis (žr. 4.4 skyrių).

Sergantiems LHB pacientams neretai atsiranda trumpalaikių staigių ALT aktyvumo padidėjimų, kuomet ALT rodmuo kartais esti 10 x VNR; tai galbūt atspindi imuninį klirensą. Jeigu ALT aktyvumas > 10 x VNR, paprastai pradėti skirti preparato negalima. Svarstyti, ar ALT aktyvumo padidėjimų laikotarpiu tęsti gydymą, dažniau tiriant kepenų funkciją. Jeigu Pegasys dozė sumažinama arba vaisto vartoti liaujamasi, vėl pradėti gydyti galima tik tuomet, kai ALT suaktyvėjimas praeina (žr. 4.4 skyrių).

#### Ypatingos pacientų populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Pradedant skirti Pegasys senyviems pacientams gydyti, rekomenduojamos 180 mikrogramų dozės kartą per savaitę keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama skirti sumažintą dozę - 135 mikrogramus vieną kartą per savaitę (žr. 5.2 skyrių). Neatsižvelgiant į pradinę dozę ar inkstų funkcijos pablogėjimo laipsnį, pacientai turėtų būti nuolat stebimi ir, jei gydymo metu atsiranda nepageidaujimų reakcijų, Pegasys dozę reikia atitinkamai mažinti.

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Nustatyta, kad kompensuota (pvz., Child-Pugh A laipsnio) ciroze sergantiems pacientams Pegasys yra veiksmingas ir saugus. Ar galima vartoti Pegasys sergantiems dekompensuota ciroze (pvz., Child-Pugh B ar C laipsnio, ar esant kraujavimui iš stemplės veninių mazgų), nenustatyta (žr. 4.3 skyrių).

Pagal Child-Pugh klasifikaciją pacientai skirstomi į A, B ir C grupes arba “lengvo”, “vidutinio sunkumo” ir “sunkaus” laipsnio; tai atitinka 5-6, 7-9 ir 10-15 balų.

#### **Modifikuotas įvertinimas**

| Vertinama                               | Sutrikimo laipsnis | Balai |
|---|--------------------|-------|
| Encefalopatija                          | Nėra jokio         | 1     |
|   | 1-2 laipsnio       | 2     |
|   | 3-4 laipsnio*      | 3     |
| Ascitas                                 | Nėra               | 1     |
|   | Neryškus           | 2     |
|   | Vidutinis          | 3     |
| S-bilirubinas (mg/dl)                   | <2                 | 1     |
|   | 2,0-3              | 2     |
|   | >3                 | 3     |
| SI vienetai = mkmol/l                   | <34                | 1     |
|   | 34-51              | 2     |
|   | >51                | 3     |
| S-Albuminas (g/dl)                      | >3,5               | 1     |
|   | 3,5-2,8            | 2     |
|   | <2,8               | 3     |
| INR (tarptautinis sunormintas santykis) | <1,7               | 1     |
|   | 1,7-2,3            | 2     |
|   | >2,3               | 3     |

\* Laipsnis pagal *Trey, Burns ir Saunders* (1966).

## Vaikų populiacija

Naujagimiams ir vaikams iki 3 metų Pegasys skirti draudžiama dėl jo sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriuos pradeda gydyti jiems dar nesulaukus 18-ojo gimtadienio, visą gydymo kursą reikia išlaikyti vaikams nustatytą dozavimą.

Pegasys dozavimas vaikams yra pagrįstas kūno paviršiaus plotu (KPP). Norint apskaičiuoti KPP, rekomenduojama naudoti Mosteller'io lygtį:

$$KPP (m^2) = \sqrt{\frac{\text{ūgis (cm)} \times \text{masė (kg)}}{3600}}$$

LHB sergančių pacientų rekomenduojamoji gydymo trukmė yra 48 savaitės.

Prieš pradėdant LHB gydymą, reikia dokumentuoti nuolat padidėjusią ALT koncentraciją kraujo serume. Pacientų, kurių ALT koncentracijos padidėjimas prieš pradėdant tyrimą buvo minimalus arba jo nebuvo, atsako į gydymą dažnis buvo mažesnis (žr. 5.1 skyrių).

LHC sergančių vaikų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu trukmė priklauso nuo viruso genotipo. 2 arba 3 genotipo virusu užsikrėtusius pacientus reikia gydyti 24 savaites, tuo tarpu užsikrėtusius bet kurio kito genotipo virusu pacientus reikia gydyti 48 savaites. Pacientų, kurių organizme vis dar aptinkama HCV RNR, nepaisant pradinių 24 gydymo savaičių, gydymą reikia nutraukti, nes vargu ar toliau gydomi jie sugebės pasiekti tvarų virusologinį atsaką.

Teigiama HBeAg rodmenį turinčių LHB sergantiems nuo 3 iki 17 metų vaikams ir paaugliams, kurių KPP didesnis negu 0,54 m<sup>2</sup>, ir nuo 5 iki 17 metų vaikams ir paaugliams, kurių KPP didesnis negu 0,71 m<sup>2</sup>, rekomenduojamos Pegasys dozės yra pateiktos 4 lentelėje.

### **4 lentelė. Pegasys dozavimo rekomendacijos lėtiniu hepatitu B ir lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams**

| Kūno paviršiaus ploto (KPP) ribos (m <sup>2</sup> ) |             | Savaitės dozė (µg) |
|---|-------------|--------------------|
| LHC   | LHB         |                    |
| 0,71 – 0,74   | 0,54 – 0,74 | 65                 |
| 0,75 – 1,08   |             | 90                 |
| 1,09 – 1,51   |             | 135                |
| > 1,51  |             | 180                |

Prieš svarstant, ar nevertėtų dozės praleisti ar gydymą visai nutraukti, remiantis toksiniu poveikiu (žr. 5 lentelę) LHB ar LHC sergantiems vaikams galima dozę koreguoti trimis lygiais.

### **5 lentelė. Pegasys dozės lėtiniu hepatitu C arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams koregavimo rekomendacijos**

| Pradinė dozė (µg) | 1-asis sumažintos dozės lygis (µg) | 2-asis sumažintos dozės lygis (µg) | 3-asis sumažintos dozės lygis (µg) |
|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 65                | 45                                 | 30                                 | 20                                 |
| 90                | 65                                 | 45                                 | 20                                 |
| 135               | 90                                 | 65                                 | 30                                 |
| 180               | 135                                | 90                                 | 45                                 |

Pegasys dozės keitimo dėl toksinio poveikio rekomendacijos LHB ir LHC sergančių vaikų populiacijai yra išdėstytos 6 lentelėje.



**6 lentelė. Pegasys dozės lėtiniu hepatitu B ar lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams koregavimo dėl toksinio poveikio rekomendacijos**

| <b>Toksinis poveikis</b>                        | <b>Pegasys dozės koregavimas</b>  |
|---|---|
| Neutropenija                                    | Nuo 500 iki 750 ląstelių / mm <sup>3</sup> : nedelsiant sumažinti dozę iki 1-ojo lygio.<br><br>Nuo 250 iki 500 ląstelių / mm <sup>3</sup> : visai nevartoti kol atsiras ≥ 1000 ląstelių/mm <sup>3</sup> , tada pratęsti gydymą 2-ojo lygio sumažinta doze ir stebėti.<br><br>< 250 ląstelių/mm <sup>3</sup> (arba pasireiškia febrilinė neutropenija): gydymą nutraukite. |
| Trombocitopenija                                | Nuo 25 000 iki 50 000 trombocitų / mm <sup>3</sup> : sumažinkite dozę iki 2-ojo lygio.<br>Mažiau kaip 25 000 trombocitų/mm <sup>3</sup> : gydymą nutraukite.  |
| Padidėjęs alanino transaminazės (ALT) aktyvumas | Nuolatinis ar kylantis padidėjimas 5 ir daugiau, bet mažiau kaip 10 kartų nei VNR – dozę sumažinkite iki 1-ojo koreguotos dozės lygio ir stebėkite kas savaitę ALT aktyvumą, norint žinoti, ar jis išlieka stabilus, ar mažėja.<br><br>Jeigu ALT kiekis nuolat yra padidėjęs 10 ir daugiau kartų nei VNR, gydymą nutraukite.  |

*Dozės vaikams koregavimas, kai taikant biterapiją gydoma Pegasys ir ribavirinu*

LHC sergantiems vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 17 metų amžiaus rekomenduojama ribavirino dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno masę, o tikslinė dozė yra 15 mg/kg per parą, padalinant ją į dvi dalis. 23 kg ar daugiau sveriantiems vaikams ir paaugliams dozavimo tvarkaraštis, skiriant 200 mg ribavirino tabletes, yra pateiktas 7 lentelėje. Pacientams ir jų slaugytojams 200 mg tabletes laužyti draudžiama.

**7 lentelė. Ribavirino dozavimo rekomendacijos lėtiniu hepatitu C sergantiems nuo 5 iki 17 metų amžiaus vaikams**

| Kūno masė kg (svarais) | Ribavirino paros dozė (apie 15 mg/kg per parą) | Ribavirino tablečių skaičius                           |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73)        | 400 mg per parą                                | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare   |
| 34 – 46 (75-101)       | 600 mg per parą                                | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare  |
| 47 – 59 (103-131)      | 800 mg per parą                                | 2 x 200 mg tabletės ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |
| 60 – 74 (132-163)      | 1000 mg per parą                               | 2 x 200 mg tabletės ryte<br>3 x 200 mg tabletės vakare |
| ≥ 75 (> 165)           | 1200 mg per parą                               | 3 x 200 mg tabletės ryte<br>3 x 200 mg tabletės vakare |

Yra svarbu pažymėti, kad niekada negalima gydyti vienu ribavirinu. Nebent būtų nurodyta kitaip, koreguojant bet kokius kitus toksinius poveikius reikia vadovautis suaugusiems pacientams skirtomis rekomendacijomis.

Su gydymu ribavirinu susiję toksiniai poveikiai vaikams, tokie kaip skubaus gydymo reikalaujanti anemija, turi būti valdomi mažinant visą dozę. Dozės mažinimo lygmenys yra išdėstyti 8 lentelėje.

### 8 lentelė. Ribavirino dozės lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams koregavimo rekomendacijos

| Visa dozė<br>(apie 15 mg/kg per parą) | Vieno etapo dozės koregavimo<br>schema<br>(apie 7,5 mg/kg per parą) | Ribavirino tablečių skaičius                          |
|---------------------------------------|---|---|
| 400 mg per parą                       | 200 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte                               |
| 600 mg per parą                       | 400 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare  |
| 800 mg per parą                       | 400 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare  |
| 1000 mg per parą                      | 600 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |
| 1200 mg per parą                      | 600 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |

LHC sergančių vaikų nuo 3 iki 5 metų amžiaus arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamas gydymo Pegasys patirties yra nedaug. Apie vaikus, koinfekuotus HCV ir ŽIV, bei kurių inkstai yra pažeisti, duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Pegasys turi būti švirksčiamas po pilvo arba šlaunies oda. Klinikinių tyrimų metu Pegasys sušvirksčius į ranką, ekspozicija Pegasys buvo mažesnė (žr. 5.2 skyrių).

Pegasys yra sukurtas taip, kad jį susišvirksėtų pacientas ar jo globėjas. Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienam asmeniui ir yra vienkartinio vartojimo.

Šį vaistinį preparatą švirksčiantiems ne sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama išklausti atitinkamus mokymus. Pacientas privalo kruopščiai laikytis dėžutėje esančiame pakuotės lapelyje išdėstytų nurodymų.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, alfa interferonams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- Autoimuninis hepatitas;
- Sunkiai sutrikusi kepenų funkcija ar dekompenzuota kepenų cirozė;
- Buvusi sunki širdies liga, įskaitant ir nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą per paskutinius šešis mėnesius (žr. 4.4 skyrių);
- ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai, sergantys kepenų ciroze ir kurių kepenų funkcija pagal Child-Pugh klasifikaciją<sup>3</sup> 6 balai, išskyrus tik jei yra netiesioginė hiperbilirubinemija, kurią sukėlė vaistiniai preparatai, tokie kaip atazanaviras ir indinaviras;
- Vartoti kartu su telbivudinu (žr. 4.5 skyrių);
- Naujagimiams ir jaunesniems nei 3 metų vaikams – dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio (apie benzilo alkoholį žr. 4.4 skyrių);
- Vaikams, kurie serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, ypač sunkia depresija, turėjo minčių apie savižudybę ar bandė žudyti.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS).** Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems Pegasys preparatu ir net nutraukus jų gydymą, dažniausiai per 6 mėnesių stebėjimo periodą, atsirado sunkus poveikis CNS, ypač depresija, minčių apie savižudybę ir bandymas žudyti. Vartojant alfa interferonus pastebėtas kitas poveikis CNS, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus žmones, pavyzdžiui, ketinimą žudyti), bipolinius sutrikimus, maniją, konfūziją ir psichinės būklės pokyčius. Visi pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi, ar neatsiras psichikos sutrikimų požymių arba simptomų. Jeigu atsiranda psichikos sutrikimų simptomų, vaistinį preparatą skyręs gydytojas privalo prisiminti šio nepageidaujamo poveikio rimtumą ir apsvarstyti adekvataus gydymo reikalingumą. Jeigu psichikos sutrikimo simptomai išlieka arba stiprėja, arba nustatoma, kad yra minčių apie savižudybę, rekomenduojama gydymą Pegasys preparatu nutraukti, pacientą stebėti ir taikyti tinkamą psichiatrinę pagalbą.

*Pacientai, kurie serga arba sirgo sunkia psichikos liga.* Jeigu nusprendžiama, kad Pegasys preparatu būtina gydyti pacientus, kurie serga arba sirgo sunkia psichikos liga, gydyti turi būti pradama tik garantavus tinkamą šios psichikos ligos individualią diagnostinę ir terapinę priežiūrą. Pegasys vartoti vaikams ir paaugliams, kurie serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, negalima (žr. 4.3 skyrių).

*Psichoaktyvūs medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.* HCV infekuotiems ir psichoaktyvių medžiagų (alkoholio, kanapių ir pan.) vartojimo sutrikimų turintiems pacientams gydymo alfa interferonu metu yra didesnė psichikos sutrikimų atsiradimo arba jau esamų psichikos sutrikimų paūmėjimo rizika. Jeigu gydymas alfa interferonu tokiems pacientams yra būtinas, tai prieš pradėdant gydymą reikia atidžiai įvertinti gretutinių psichikos ligų ir galimą psichoaktyvių medžiagų vartojimo buvimą bei tai tinkamai gydyti ar valdyti. Jeigu būtina, reikia apsvarstyti, ar neturėtų tokį pacientą įvertinti, gydyti ir stebėti įvairių specialybių gydytojų komanda, įskaitant psichikos sveikatos priežiūros ar priklausomybės ligų specialistą. Pacientus būtina atidžiai stebėti gydymo metu ir netgi nutraukus gydymą. Psichikos sutrikimų ar psichoaktyvių medžiagų vartojimo atsinaujinimo arba progresavimo atvejais rekomenduojama ankstyvoji intervencija.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikai ir paaugliai)**

Nuo 3 iki 17 metų amžiaus LHC sergančių pacientų iki 48 savaites trunkančio gydymo vienu Pegasys arba kartu su ribavirinu metu kūno masės sumažėjimas ir augimo sulėtėjimas buvo dažni (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Tikėtina gydymo nauda turi būti kruopščiai ir individualiai palyginta su saugumo radiniais, stebėtais klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Yra svarbu apsvarstyti, kad gydymas Pegasys kartu su ribavirinu arba be jo sukėlė auginimo sulėtėjimą gydymo metu, kurio grįžtamumas yra neaiškus.

Augimo sulėtėjimo pavojus turi būti palygintas su vaiko ligos charakteristikomis, tokiomis kaip ligos progresavimo įrodymai (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, galinčios neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip koinfekcija ŽIV), taip pat atsako prognostiniai faktoriai (HBV infekcijos atveju daugiausia HBV genotipas ir ALT aktyvumas; HCV infekcijos atveju daugiausia HCV genotipas ir HCV RNR rodmuo (žr. 5.1 skyrių).

Norint sumažinti augimo sulėtėjimo pavojų, kai tik įmanoma, vaiką reikia gydyti po augimo spurto lytinio brendimo metu. Duomenų apie ilgalaikius poveikius lytiniam brendimui nėra.

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą turi būti aiškiai įrašytas paskirtojo preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

#### Laboratoriniai tyrimai prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant skirti Pegasys, patartina visiems pacientams atlikti standartinius kraujo ir biocheminius laboratorinius tyrimus.

Kaip išeitiniai dydžiai, tinkantys pradėti gydymą, galėtų būti šie:

- Trombocitų skaičius  $^3$  90 000 ląstelių /  $\text{mm}^3$
- ANS  $^3$  1500 ląstelių /  $\text{mm}^3$
- Adekvačiai kontroliuojama skydliaukės funkcija (TSH ir  $T_4$ )

Kraujo tyrimus reikia kartoti po 2 ir 4 savaičių, biocheminius tyrimus daryti kas 4 savaites. Gydymo metu reikėtų periodiškai atlikti papildomus tyrimus (įskaitant gliukozės kiekio kraujyje stebėseną).

Klinikinių tyrimų metu su Pegasys vartojimu buvo susijęs ir bendrojo baltųjų kraujo kūnelių (BKK) skaičiaus, ir ANS mažėjimas, kuris dažniausiai prasideda per 2 pirmąsias gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Po 8 gydymo savaičių šis mažėjimas progresavo retai. Sumažinus dozę ar nustojus gydyti šiuo vaistu, sumažėjęs ANS pradėjo atsistatyti (žr. 4.2 skyrių), daugumai pacientų per 8 savaites pasiekdamas normos ribas, ir maždaug per 16 savaičių visų pacientų ANS buvo toks pat kaip prieš gydymą.

Nuo vartojamo Pegasys sumažėja trombocitų skaičius, kuris po gydymo per kontrolės periodą vėl pasidaro toks pat kaip prieš gydymą (žr. 4.8 skyrių). Kartais būtina keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu iki 15 % Pegasys ir ribavirino deriniu gydytų pacientų, sergančių LHC, buvo pastebėta anemija (hemoglobino  $< 10$  g/dl). Anemijos dažnis priklauso nuo gydymo trukmės ir ribavirino dozės (žr. 4.8 skyrių). Moterims anemijos pavojus didesnis.

Pegasys kartu su kitais vaistais, galinčiais slopinti kaulų čiulpų funkciją, skirti reikia atsargiai.

Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3-7 savaites po peginterferono ir ribavirino kartu su azatioprinu vartojimo pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpų slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį ir kartu azatioprino vartojimą, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4-6 savaites buvo grįžtamas ir, vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų, nebeprisikartojė (žr. 4.5 skyrių).

Pegasys ir ribavirino derinio skyrimas LHC sergantiems pacientams, kurie į ankstesnį gydymą nereagavo ir kuriems ankstesnis gydymas nutrauktas dėl nepageidaujamų hematologinių reakcijų, ištirtas nepakankamai. Gydytojai, svarstantys tų pacientų gydymo klausimą, turi rūpestingai įvertinti pakartotinio jų gydymo riziką ir naudą.

#### Endokrininė sistema

Yra pranešimų, kad vartojant alfa interferonų, tarp jų ir Pegasys, sutrinka skydliaukės funkcija ar pablogėja jau sutrikusi skydliaukės veikla. Prieš pradėdant gydyti Pegasys, reikia nustatyti TSH ir  $T_4$  koncentraciją. Gydyti Pegasys preparatu galima pradėti arba tęsti, jei vaistais įmanoma palaikyti normalią TSH koncentraciją. Kai gydymo kurso metu atsiranda klinikinių simptomų, kurie rodo, kad galėjo sutrikti skydliaukės funkcija, reikia nustatyti TSH koncentraciją (žr. 4.8 skyrių). Pastebėta, kad Pegasys sukelia hipoglikemiją, hiperglikemiją ir cukrinį diabetą (žr. 4.8 skyrių). Šių sutrikimų turintiems pacientams, kuriems jų negalima efektyviai kontroliuoti vaistais, nereikia pradėti nei Pegasys monoterapijos, nei gydyti Pegasys/ribavirino deriniu. Pacientams, kuriems šie sutrikimai atsiranda gydymo metu ir jų nepavyksta kontroliuoti vaistais, gydymą Pegasys preparatu ir Pegasys/ribavirinu reikia nutraukti.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Su alfa interferonų, įskaitant ir Pegasys, vartojimu susijusi hipertenzija, supraventrikulinės aritmijos, stazinis širdies nepakankamumas, krūtinės skausmas ir miokardo infarktas. Patartina pacientams, kuriems yra širdies veiklos sutrikimų, prieš skiriant Pegasys, užrašyti elektrokardiogramą. Jei širdies ir kraujagyslių sistemos būklė kiek nors pablogėja, gydymą reikėtų laikinai atidėti ar jo nebetęsti. Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos liga, taip pat anemija, gali reikėti būtinau mažinti ribavirino dozę ar išvis jo nebevertoti (žr. 4.2 skyrių).

### Kepenų funkcija

Pacientams, kuriems gydymo metu atsiranda kepenų funkcijos dekomensacijos požymių, Pegasys vartoti reikia liautis. Pegasys gydytiems pacientams, tarp jų virusologiškai reaguojantiems, ALT aktyvumas, palyginti su išeitiniu, padidėja. Kai padidėjęs ALT aktyvumas, neatsižvelgiant į dozės mažinimą, progresuoja ir tampa kliniškai reikšmingas, ar lydimas padidėjusios tiesioginio bilirubino koncentracijos, gydyti reikia liautis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Sergant LHB, skirtingai negu sergant LHC, gydymo metu neretai esti ligos paūmėjimų, kuriems būdingas trumpalaikis ir galimas ryškus serumo ALT aktyvumo padidėjimas. Klinikinių tyrimų metu gydant Pegasys preparatu HBV infekuotus pacientus, ryškius transaminazės aktyvumo padidėjimus lydėjo nedideli kitų kepenų funkcijos rodmenų pokyčiai be kepenų funkcijos dekomensacijos požymių. Maždaug pusei pacientų, kuriems fermento aktyvumas buvo 10 kartų didesnis negu VNR, Pegasys dozė buvo sumažinta arba vaisto liautasi skirti, kol transaminazės suaktyvėjimas praėjo, tuo tarpu likusiai daliai pacientų tęstas nepakeistas gydymas. Rekomenduojama visais atvejais dažniau tirti kepenų funkciją.

### Padidėjęs jautrumas

Gydymo alfa interferonais metu sunkių ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchų spazmas, anafilaksija) pasitaikė retai. Jei taip atsitinka, gydymą privalu baigti ir nedelsiant teikti atitinkamą pagalbą. Dėl laikinų bėrimų liautis gydyti nebūtina.

### Autoimuninė liga

Yra pranešimų, kad alfa interferonais gydomiems pacientams atsirado autoantikūnų ir autoimuninių sutrikimų. Todėl pacientams, turintiems polinkį į autoimuninius sutrikimus, vaisto vartoti gali būti pavojingiau. Pacientai, kuriems yra autoimuninius sutrikimus atitinkančių požymių ar simptomų, turi būti kruopščiai ištiriami, ir iš naujo įvertinama tolesnio gydymo interferonu nauda ir pavojus (žr. taip pat 4.4 skyriaus *Endokrininė sistema* ir 4.8 skyrių).

Gydant interferonu LHC sergančius pacientus, aprašyti Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindromo atvejai. Tai granuliomatozinis uždegimo sutrikimas, pažeidžiantis akis, klausos sistemą, smegenų dangalus ir odą. Įtarus VKH sindromą, turi būti nutrauktas antivirusinis gydymas ir aptariamas gydymas kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

### Karščiavimas/infekcijos

Nors karščiavimas gali būti susijęs su į gripą panašiu sindromu, kuris dažnai pasitaiko gydant interferonais, privalu atmesti kitas ilgai trunkančio karščiavimo priežastis, ypač sunkias infekcijas (bakterijų, virusų, grybelių), ypač turintiems neutropeniją pacientams. Kaip pranešama, gydant alfa interferonais, įskaitant Pegasys, pasitaikė sunkių infekcijų (bakterijų, virusų, grybelių) ir sepsis. Nedelsiant turi būti pradėtas gydymas tinkamais priešinfekciniais vaistais ir apsvaistytas, ar nereikia nutraukti gydymo.

### Akių pokyčiai

Kaip pranešama, retkarčiais nuo Pegasys pasitaikė retinopatija, įskaitant ir kraujo išsiliejimą į tinklainę, baltojo eksudato dėmes, pabrinkusį regos nervo diską, regos nervo neuropatiją, tinklainės arterijų ir venų susiaurėjimą, dėl kurios pacientai gali apakti. Todėl prieš gydymą visiems pacientams reikia ištirti akių funkciją. Bet kuriam pacientui, kuris skundžiasi susilpnėjusiu regėjimu ar jo netekimu, privalu skubiai ir pilnutinai ištirti akių funkciją. Pegasys vartojimo metu suaugusių pacientų ir vaikų, kurie jau turi regos sutrikimų (pvz., diabetinę ar hipertenzinę retinopatiją), akių funkciją reikia tirti periodiškai. Tiems pacientams, kuriems atsiranda naujų regėjimo sutrikimų ar pablogėja buvusieji, Pegasys skirti reikia liautis.

### Plaučių pokyčiai

Yra pranešimų, kad gydymo Pegasys metu kartais sutrinka plaučių funkcija, pvz., atsiranda dusulys, plaučių infiltratų, pneumonija ir pneumonitas. Kai yra ilgai išliekančių ir neaiškių plaučių infiltratų ar plaučių funkcijos sutrikimų, gydyti Pegasys reikia nustoti.

### Odos sutrikimas

Su alfa interferonų vartojimu buvo susijęs psoriazės ir sarkoidozės paūmėjimas ar jų provokavimas. Sergantiems psoriaze pacientams Pegasys privalu vartoti atsargiai ir, jei atsiranda psoriazinių pakitimų ar jie pablogėja, reikia apsvarstyti, ar nereikėtų gydymą nutraukti.

### Transplantacija

Ar saugu ir veiksminga vartoti Pegasys bei ribavirino pacientams, kuriems persodintos kepenys ar kiti organai, nenustatyta. Skiriant vien tik Pegasys arba jo skiriant kartu su ribavirinu, gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų transplantatų atmetimo atvejus.

### ŽIV-HCV koinfekcija

Būtina perskaityti atitinkamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, numatomų vartoti kartu su HCV infekcijai gydyti skiriamais vaistais, charakteristikų santraukas, kad būtų suprantami ir tinkamai gydomi toksiniai reiškiniai, kurie yra specifiniai kiekvienam preparatui ir gali iš dalies sutapti su Pegasys arba Pegasys ir ribavirino derinio toksiškumu. Atliekant NR15961 tyrimą, kai pacientai tuo pat metu gydyti stavudinu ir interferonu su ribavirinu arba be jo, pankreatitas ir (arba) pieno rūgšties acidozė atsirado 3 % (12 iš 398) pacientų.

Pacientams, kurie dar užsikrėtę ŽIV ir gauna labai aktyvų antiretrovirusinį gydymą (LAARG), gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo pavojus. Todėl skirti papildomai Pegasys ir ribavirino pacientams, kurie gauna LAARG, reikia atsargiai (žr. Ribavirino charakteristikų santrauką).

Kai gaunantys LAARG koinfekuoti pacientai, kurių cirozė toli pažengusi, gydomi ribavirino ir interferonų (įskaitant ir Pegasys) deriniu, jiems taip pat gali grėsti didesnis kepenų funkcijos dekompensacijos ir galbūt mirties pavojus. Koinfekutu, ciroze sergančių pacientų išėtiniai rodmenys yra nepastovūs, jie gali būti susiję su kepenų dekompensacija, tai – padidėjusi bilirubino koncentracija serume, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas ar sumažėjęs trombocitų skaičius, taip pat su gydymu didanozinu (ddI).

Dėl padidėjusio anemijos pavojaus ribavirino kartu su zidovudinu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo metu koinfektuotus pacientus reikia nuolat atidžiai stebėti – ar neatsirado kepenų dekompensacijos požymių ir simptomų (įskaitant ascitą, encefalopatiją, kraujavimą iš veninių mazgų, pablogėjusią kepenų sintezės funkciją: pvz., Child-Pugh balų skaičiaus padidėjimą iki 7 ar daugiau). Child-Pugh balų skaičių gali keisti su gydymu susiję veiksniai (t. y., netiesioginė hiperbilirubinemija, sumažėjusi albumino koncentracija), kurie nebūtinai priskirtini kepenų dekompensacijai. Pacientams, kuriems atsiranda kepenų dekompensacija, gydymą Pegasys reikia tuoj pat nutraukti.

Duomenų apie vaisto veiksmingumą ir saugumą ŽIV ir HCV koinfektuotiems pacientams, kurių CD4 ląstelių skaičius mažesnis nei 200/mkl, turima mažai. Todėl pacientai, kurių CD4 ląstelių skaičius mažas, gydytini atsargiai.

### Danties ir apydančio sutrikimai

Pranešama, kad gydant Pegasys ir ribavirino deriniu pasitaikė danties ir apydančio sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, ilgai gydant Pegasys ir ribavirino deriniu, dantis ir burnos gleivinei gali kenkti burnos džiūvimas. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per parą ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jeigu būna ši reakcija, jiems reikia patarti po to burną kruopščiai praskalauti.

### Peginterferono vartojimas ilgalaikiai palaikomajai monoterapijai (nepatvirtintas vartojimas)

Klinikinio atsitiktinių imčių JAV tyrimo (HALT-C) metu HCV užsikrėtusiems ir į gydymą nereagavusiems pacientams, turintiems įvairaus laipsnio fibrozę, 3,5 metų buvo taikyta Pegasys monoterapija 90 mikrogramų per savaitę doze. Ryškaus fibrozės progresavimo ar susijusių klinikinių reiškinių dažnio sumažėjimo nebuvo pastebėta.

#### Pagalbinė medžiaga

Pegasys sudėtyje yra benzilo alkoholio. Neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams jo skirti draudžiama. Kūdikiams ir jaunesniems nei 3 metų vaikams jis gali sukelti toksines ir anafilaktoidines reakcijas.

Pegasys sudėtyje yra mažiau, nei 1mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje, t.y. jis beveik neturi natrio.

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

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

Sveikiems vyrams, vartojantiems Pegasys po 180 mikrogramų kartą per savaitę 4 savaites, jokio poveikio mefenitoino, dapsono, debriso kvino ir tolbutamido farmakokinetikos vaizdai nepastebėta; tai leidžia manyti, kad Pegasys *in vivo* jokio poveikio citochromo P450 3A4, 2C9, 2C19 ir 2D6 izoformų metaboliniam aktyvumui neturi.

To paties tyrimo metu pastebėta, kad teofilino (rodančio citochromo P450 1A2 aktyvumą) AUC (plotas po koncentracijos – laiko kitimo kreive) 25 % padidėjo, rodydamas, kad Pegasys slopina citochromo P450 1A2 aktyvumą. Pacientams, kurie vartoja teofilino kartu su Pegasys, reikėtų nuolat tirti teofilino koncentraciją serume ir atitinkamai tikslinti teofilino dozę. Atrodo, kad stipriausia sąveika tarp teofilino ir Pegasys būna, praėjus daugiau kaip 4 gydymo Pegasys savaitėms.

#### HCV monoinfekuoti pacientai ir HBV monoinfekuoti pacientai

Farmakokinetinio tyrimo metu, kai 24 HCV infekuoti pacientai, kuriems yra taikomas palaikomasis gydymas metadonu (dozės vidurkis – 95 mg; dozių intervalas – nuo 30 mg iki 150 mg), gydyti Pegasys preparatu po 180 mikrogramų po oda kartą per savaitę 4 savaites, vidutinės metadono koncentracijos, palyginti su pradinėmis, padidėjo 10 %-15 %. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma; nepaisant to, pacientus reikia nuolat stebėti - ar neatsirado metadono toksiškumo požymių ir simptomų. Ypatingai pacientams, kurie vartoja dideles metadono dozes, tikėtina QTc pailgėjimo rizika.

Ribavirinas, pasižymėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metilinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris gali būti susijęs su toksiniu poveikiu azatioprino gydomų pacientų kaulų čiulpams. Turi būti vengiama peginterferono alfa-2a ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai ribavirino ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atlikti atidų hematologinį monitoringą, siekiant nustatyti toksinio poveikio kaulų čiulpams požymius, kuriems atsiradus gydyti šiais vaistiniais preparatais turi būti liaujamasi (žr. 4.4 skyrių).

Pagrindinių III fazės farmakokinetinių tyrimų dalies rezultatai parodė, kad gydant HBV infekuotus pacientus jokio lamivudino poveikio Pegasys farmakokinetikai arba Pegasys ir ribavirino sąveikos, gydant HCV infekuotus pacientus, nebuvo.

Atliktas HBV infekuotų pacientų klinikinis tyrimas, nagrinėjantis telbivudino po 600 mg per parą vartojimą kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a po 180 mikrogramų po oda kartą per savaitę, rodo, kad su šio derinio vartojimu yra susijusi padidėjusi periferinės neuropatijos rizika. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nežinomas. Tokios padidėjusios rizikos negalima atmesti vartojant kartu su telbivudinu kitus interferonus (pegiliuotą ar standartinį). Be to, šiuo metu telbivudino ir interferono alfa (pegiliuoto ar standartinio) derinio nauda nenustatyta.

Dėl to Pegasys ir telbivudino derinį skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai

Kai 47 ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams atlikta 12 savaičių trukusio farmakokinetinių tyrimų dalis, nagrinėjanti ribavirino poveikį intralasteliniam kai kurių nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (lamivudino ir zidovudino ar stavudino) fosforiliniui, jokių aiškių vaistų sąveikos

požymių nepastebėta. Tačiau dėl didelio rodmenų skirtumo, patikimumo intervalai buvo gana platūs. Kartu vartojami nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) plazmos ekspozicijos ribavirinui atrodo nepaveikė.

Kartu vartoti ribavirino ir didanozino nepatartina. Kai *in vitro* didanozino vartojama kartu su ribavirinu, ekspozicija didanozinui arba jo aktyviam metabolitui (dideoksiadenozido 5‘trifosfatui) padidėja. Yra pranešimų, kad vartojant ribavirino buvo nustatytas mirtinas kepenų funkcijos nepakankamumas, taip pat periferinė neuropatija, pankreatitas ir simptominė hiperlaktatemija/pieno rūgšties acidozė.

Gauta pranešimų, kad nuo ribavirino paūmėja anemija, kai ŽIV gydymo režimo metu kartu vartojama zidovudino, nors tikslus poveikio mechanizmas dar neišaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus ribavirino kartu su zidovudinu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu anemija jau nustatyta, būtina apsvarstyti, ar taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą nevertėtų pakeisti zidovudino. Tai yra ypač svarbu pacientams, kuriems zidovudinas sukėlė anemiją.

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

##### Nėštumas

Duomenų apie peginterferono alfa-2a vartojimą nėščioms moterims nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė jo toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėštumo metu Pegasys vartotinas tik tuomet, jeigu tikėtina nauda didesnė negu galimas pavojus vaisiui.

##### Žindymas

Ar peginterferonas alfa-2a arba jo metabolitai patenka į moters pieną, nežinoma. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradėdant gydyti kūdikio žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Duomenų apie peginterferono alfa-2a poveikį moterų vaisingumui nėra. Peginterferono alfa-2a vartojusioms beždžionių patelėms buvo stebėtas mėnesinių ciklo pailgėjimas (žr. 5.3 skyrių).

##### *Vartojimas kartu su ribavirinu*

Paveikus ribavirinu visų rūšių gyvūnus, nustatytas ryškus teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis. Nėščias moteris gydyti ribavirinu kontraindikuojama. Privalu ypatingai atsargiai elgtis, kad nepastotų Pegasys ir ribavirino derinį vartojančios pacientės moterys arba gydomų šiuo deriniu vyrų partnerės. Vaisingo amžiaus pacientės gydymo metu bei 4 mėnesius baigus ją gydyti privalo naudoti efektyvias kontracepcines priemones. Pacientai vyrai arba jų partnerės vyro gydymo metu ir 7 mėnesius baigus jį gydyti privalo naudoti efektyvias kontracepcines priemones. Prašom skaityti ribavirino charakteristikų santrauką.

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

Pegasys gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus, kuriems atsiranda svaigulys, sumišimas, mieguistumas ar nuovargis, reikia perspėti, kad jie vengtų vairuoti ar valdyti mechanizmus.



## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

#### *Lėtiniu hepatitu B sergantys suaugę pacientai*

Klinikinių tyrimų metu, kai 48 savaites gydyti ir paskui 24 savaites stebėti LHB sirgę pacientai, Pegasys saugumo savybės buvo panašios į tas, kurios nustatytos LHC sergantiems pacientams. Taikant Pegasys monoterapiją sergantiems LHB, pranešimų apie daugumą nepageidaujamų reakcijų, išskyrus karščiavimą, buvo pastebimai mažiau, nei taikant Pegasys monoterapiją sergantiems LHC (žr. 9 lentelę). Nepageidaujamų reiškinių pasitaikė 88 % Pegasys vartojusių pacientų, lyginant su 53 % pacientų, vartojusių palyginamojo preparato lamivudino, o šių tyrimų metu 6 % Pegasys gydytų ir 4 % lamivudinu gydytų pacientų nepageidaujami reiškiniai buvo sunkūs. Dėl nepageidaujamų reiškinių arba laboratorinių tyrimų nenormalių rodmenų Pegasys vartojimas nutrauktas 5 % pacientų, tuo tarpu dėl tų pačių priežasčių gydymas lamivudinu nutrauktas mažiau nei 1 % pacientų. Ciroze sergančių pacientų gydymo nutraukimo dažnis buvo panašus į kiekvienos gydymo grupės visos populiacijos pasitraukimo iš klinikinio tyrimo dažnį.

#### *Lėtiniu hepatitu C sergantys suaugę pacientai*

Nepageidaujamų reakcijų, apie kurias dažniausiai buvo pranešama, dažnis ir sunkumas nuo Pegasys yra panašūs į tuos, kuriuos sukelia interferonas alfa-2a (žr. 9 lentelę). Dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos, vartojant 180 mikrogramų Pegasys, paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir įveikiamos nekeičiant dozių ir nesiliovus gydyti.

#### *Lėtiniu hepatitu C sergantys į ankstesnį gydymą nereagavę pacientai*

Apibendrinant, į ankstesnį gydymą nereagavusiems pacientams ir dar negydytiems pacientams Pegasys ir ribavirino derinio saugumo pobūdis buvo panašus. Nereagavusių į ankstesnį gydymą pegiliuotu interferonu alfa-2b ir ribavirinu pacientų klinikinio tyrimo metu, gydant 48 arba 72 savaites, dėl nepageidaujamų reiškinių ar laboratorinių tyrimų nenormalių rodmenų gydymo nutraukimo dažnis gydant 48 savaites dėl Pegasys ir ribavirino vartojimo buvo atitinkamai 6 % ir 7 %, o gydant 72 savaites – 12 % ir 13 %. Panašiai, gydant 72 savaites ciroze sergančius pacientus arba pacientus perėjimo į cirozę laikotarpiu, gydymas Pegasys preparatu ir gydymas ribavirinu buvo nutraukiamas dažniau (13 % ir 15 %) nei gydant 48 savaites (6 % ir 6 %). Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa-2b ir ribavirinu nutrauktas dėl toksinio poveikio kraujodarai, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Kito klinikinio tyrimo metu nereagavusieji į ankstesnį gydymą pacientai, kurie sirgo progresuojančia kepenų fibroze arba ciroze (Ishak balai nuo 3 iki 6) ir kurių pradiniai trombocitų skaičiai buvo tokie maži kaip 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>, gydyti 48 savaites. Hematologinių laboratorinių tyrimų nenormalūs rodmenys, pastebėti pirmųjų 20 gydymo savaitžių laikotarpiu, buvo: anemija (26 % pacientų hemoglobino rodmuo < 10 g/dl), neutropenija (30 % pacientų ANS < 750 ląstelių / mm<sup>3</sup>) ir trombocitopenija (13 % pacientų trombocitų skaičius < 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>) (žr. 4.4 skyrių).

#### Lėtinis hepatitas C ir ŽIV koinfekcija

ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams Pegasys – monoterapijos arba derinio su ribavirinu – sukiamų klinikinių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas gydant vien HCV infekuotus pacientus. ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, gydomiems Pegasys ir ribavirino deriniu, kitas aprašytas nepageidaujamas poveikis, atsiradęs nuo 3 1 % iki 2 2 % pacientų buvo: hiperlaktacidemija/pieno rūgšties acidozė, gripas, pneumonija, nepastovi emocinė reakcija, apatija, spengimas ausyse, ryklės ir gerklų skausmas, lūpos uždegimas, įgyta lipodistrofija ir chromaturija. Su Pegasys vartojimu pirmosiomis 4 savaitėmis buvo susijęs sumažėjęs absoliutus CD4+ ląstelių skaičius, nesumažėjus CD4+ ląstelių procentui. Sumažinus vaisto dozę arba nustojus jį vartoti, CD4+ ląstelių skaičius vėl tapo toks pat, kaip anksčiau. Pegasys vartojimas ŽIV viremijos kontrolei gydymo ir

vėlesnio stebėjimo metu pastebimo neigiamo poveikio neturėjo. Vaisto saugumo koinfekuotiems pacientams, kurių CD4+ ląstelių skaičius < 200/mkl, duomenų turima mažai.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

9 lentelėje apibendrinti nepageidaujami poveikiai, nustatyti taikant Pegasys monoterapiją LHB arba LHC sirgusiems suaugusiems pacientams, bei Pegasys ir ribavirino deriniu gydant LHC sergančius pacientus. Klinikinių tyrimų metu pastebėto nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ). Spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą poveikį, pastebėtą vaistą pateikus į rinką, dažnis yra nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **9 lentelė. Nepageidaujamas poveikis, nustatytas taikant LHB ar LHC monoterapiją Pegasys bei gydant Pegasys ir ribavirino deriniu LHC sergančius pacientus klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką**

| Organizmo sistema                      | Labai dažni                  | Dažni  | Nedažni                                | Reti   | Labai reti  | Dažnis nežinomas  |
|--|------------------------------|--|--|--|---|---|
| Infekcijos ir infestacijos             |                              | Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, burnos kandidozė, paprastoji pūslelinė, grybelinė, virusinė ir bakterinė infekcijos | Pneumonija, odos infekcija             | Endokarditas, išorinės ausies uždegimas                            |   | Sepsis  |
| Gerybiniai ir piktybiniai navikai      |                              |  | Kepenų navikas                         |  |   |   |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |                              | Trombocitopenija, anemija, limfadenopatija   |  | Pancitopenija  | Aplazinė anemija                                    | Tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija                          |
| Imuninės sistemos sutrikimai           |                              |  | Sarkoidozė, tiroiditas                 | Anafilaksija, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas | Idiopatinė arba trombozinė trombocitopeninė purpura | Kepenų ir inkstų transplantatų atmetimas, Vogt-Koyanagi-Harada liga |
| Endokrininiai sutrikimai               |                              | Hipotirozė, hipertirozė  | Diabetas                               | Diabetinė ketoacidozė  |   |   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai      | Anoreksija                   |  | Dehidracija                            |  |   |   |
| Psichikos sutrikimai                   | Depresija*, nerimas, nemiga* | Agresija, pakitusi nuotaika, sutrikusios emocijos, nervuotumas, susilpnėjęs lytinis potraukis  | Mintys apie savižudybę, haliucinacijos | Savižudybė, psichozinis sutrikimas                                 |   | Manija, bipoliniai sutrikimai, mintys apie žudymą                   |

| <b>Organizmo sistema</b>                                       | <b>Labai dažni</b>   | <b>Dažni</b>   | <b>Nedažni</b>                   | <b>Reti</b>   | <b>Labai reti</b>  | <b>Dažnis nežinomas</b>                     |
|--|--|--|----------------------------------|---|--------------------|---|
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Galvos skausmas, svaigulys*, pablogėjęs dėmesio koncentravimas | Alpulys, migrena, atminties (pa)blogėjimas, silpnumas, hipestezija, hiperestezija, parestezija, drebulys, sutrikęs skonio pojūtis, košmarai, mieguistumas          | Periferinė neuropatija           | Koma, traukuliai, veidinio nervo paralyžius   |                    | Galvos smegenų išemija                      |
| Akių sutrikimai  |  | Miglotas regėjimas, akies skausmas, akies uždegimas. kseroftalmija   | Kraujo išsiliejimas į tinklainę  | Regos nervo neuropatija, regimojo nervo spenelio pabrinkimas, tinklainės kraujagyslių sutrikimas, retinopatija, ragenos opa   | Regėjimo netekimas | Sunkus tinklainės atšokimas                 |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |  | Galvos svaigimas, ausų skausmas  | Klausos netekimas                |   |                    |   |
| Širdies sutrikimai   |  | Tachikardija, periferinė edema, palpitacijos   |                                  | Miokardo infarktas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, krūtinės angina, aritmija, prieširdžių virpėjimas, perikarditas, supraventrikulinė tachikardija |                    |   |
| Kraujagyslių sutrikimai  |  | Karščio pylimas  | Hipertenzija                     | Kraujo išsiliejimas į smegenis, vaskulitas  |                    | Periferinė išemija                          |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Dusulys, kosulys   | Įtampos dusulys, kraujavimas iš nosies, nosiaryklės uždegimas, pabrinkę prienosiniai ančiai, paburkusi nosies gleivinė, sloga, skaudama ryklė                      | Švokštimas                       | Intersticinis pneumonitas, įskaitant ir mirtiną; plaučių embolija   |                    | Plautinė arterinė hipertenzija <sup>§</sup> |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Viduriavimas*, pykinimas*, pilvo skausmas*                     | Vėmimas, dispepsija, sutrikęs rijimas, burnos išopėjimas, dantenu kraujavimas, liežuvio uždegimas, stomatitas, dujų kaupimasis virškinimo trakte, burnos džiūvimas | Kraujavimas iš virškinimo trakto | Peptinė opa, pankreatitas   |                    | Išeminis kolitas, liežuvio pigmentacija     |

| Organizmo sistema                                      | Labai dažni  | Dažni   | Nedažni                   | Reti  | Labai reti   | Dažnis nežinomas |
|--|--|---|---------------------------|---|--|------------------|
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai            |  |   | Sutrikusi kepenų funkcija | Kepenų funkcijos nepakankamumas, cholangitas, kepenų riebalinė infiltracija |  |                  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                    | Alopecija, dermatitas, niežulys, odos sausėjimas   | Psoriazė, dilgėlinė, egzema, išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, odos pažeidimas, fotosensibili reakcija, prakaitavimas naktį |                           |   | <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, angioedema, daugiaformė eritema |                  |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai      | Mialgija, artralgija   | Nugaros skausmas, artritas, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sprando skausmas, skeleto raumenų skausmas, mėšlungis          |                           | Miozitas  |  | Rabdomiolizė     |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      |  |   |                           | Inkstų funkcijos nepakankamumas   |  |                  |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai                 |  | Impotencija   |                           |   |  |                  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai    | Karščiavimas, sustingimas*, skausmas*, astenija, nuovargis, injekcijos vietos reakcija*, irzlumas* | Krūtinės skausmas, į gripą panaši liga, negalavimas, letargija, karščio pylimas, troškulys                                    |                           |   |  |                  |
| Tyrimai  |  | Sumažėjęs svoris  |                           |   |  |                  |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos |  |   |                           | Vaistinės medžiagos perdozavimas  |  |                  |

\* Šios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) taikant Pegasys monoterapiją LHB sirgusiems pacientams

§ Interferono preparatų klasei būdingas poveikis, žr. toliau „Plautinė arterinė hipertenzija“.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kuriems 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.

### *Laboratorinių tyrimų duomenys*

Su Pegasys vartojimu buvo susiję nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys: suaktyvėjusi ALT, padidėjusi bilirubino koncentracija, sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija ir padidėjusi trigliceridų koncentracija (žr. 4.4 skyrių). Nuo Pegasys monoterapijos, taip pat nuo gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu iki 2 % pacientų nustatytas padidėjęs ALT aktyvumas, dėl ko buvo keičiama dozė arba gydymas nutraukiamas.

Su Pegasys vartojimu buvo susiję sumažėję kraujo tyrimų rodmenys (leukopenija, neutropenija, limfocitopenija, trombocitopenija ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija), kurie paprastai pagerėdavo pakeitus dozę, o baigus gydyti - per 4-8 savaites tapdavo vėl tokie pat kaip prieš gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio sunkumo (ANS: 0,749 - 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ir sunki (ANS: < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) neutropenija nustatyta atitinkamai 24 % (216 iš 887) ir 5 % (41 iš 887) pacientų, 48 savaites vartojusių po 180 mikrogramų Pegasys ir 1000/1200 miligramų ribavirino.

### *Antiinterferoniniai antikūnai*

1-5 % Pegasys vartojusių pacientų atsirado interferoną neutralizuojančių antikūnų. Kaip ir vartojant kitų interferonų, neutralizuojančių antikūnų dažniau aptikta sergantiesiems LHB. Tačiau abiejų ligų atveju tai nekoreliavo su gydomosios reakcijos nebuvimu.

### *Skyd liaukės funkcija*

Su Pegasys vartojimu buvo susiję kliniškai reikšmingi skyd liaukės funkcijos sutrikimai, kuriuos reikėjo gydyti (žr. 4.4 skyrių). Pastebėtas jų dažnis (4,9 %) Pegasys ir ribavirino deriniu gydomiems pacientams (NV15801) panašus į tą, kuris esti vartojant kitų interferonų.

### *ŽIV-HCV koinfekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys*

Nors toksinis poveikis kraujodarai – neutropenija, trombocitopenija ir anemija – dažniau pasitaikė ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, daugumai jų tai pavyko pašalinti pakeitus dozę ir pavartojus kraujodarą skatinančių faktorių; prieš laiką liautis gydyti reikėjo retai. Mažesnis nei 500 ląstelių/mm<sup>3</sup> ANS Pegasys monoterapijos atveju nustatytas 13 % pacientų, o gydomų vaistų deriniu – 11 % pacientų. Mažesnis nei 50 000 ląstelių /mm<sup>3</sup> trombocitų skaičius nustatytas 10 % ir 8 % pacientų, atitinkamai gydytų vien Pegasys ir vaistų deriniu. Pranešama, kad anemija (hemoglobino <10 g/dl) nustatyta 7 % pacientų, kai taikyta Pegasys monoterapija, ir 14 % pacientų, gydytų vaistų deriniu.

## Vaikų populiacija

### *Lėtinis hepatitas B*

Klinikinio tyrimo (YV25718) metu 111 vaikų (nuo 3 iki 17 metų amžiaus), 48 savaites gydytų Pegasys, nustatytas saugumo pobūdis buvo toks pat, kaip ir LHB sirgusiems suaugusiems pacientams ir LHC sirgusiems vaikams.

Klinikinio tyrimo YV25718 metu Pegasys gydytų pacientų ūgio ir kūno masės 48-ąją gydymo savaitę vidutiniai pokyčiai nuo buvusių prieš pradėdant tyrimą, vertinant pagal amžių Z-balais, buvo - 0,07 ir - 0,21 (atitinkamai, n = 108 ir n = 106), lyginant su - 0,01 ir - 0,08 (kiekvienoje n = 47) negydytiems pacientams. 48-ąją Pegasys gydymo savaitę ūgio ar kūno masės sumažėjimas žemiau nei 15-oji normatyvinių ūgio ar kūno masės augimo kreivių procentilės buvo pastebėtas 6 % pacientų dėl ūgio ir 11 % pacientų dėl kūno masės, tuo tarpu negydytų pacientų grupėje tai buvo pastebėta 2 % pacientų

dėl ūgio ir 9 % pacientų dėl kūno masės. Tokių pacientų ilgalaikės stebėsenos baigus gydymą duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

### *Lėtinis hepatitis C*

Klinikiniame tyrime su 114 vaikų (nuo 5 iki 17 metų amžiaus), gydytų vienu Pegasys arba kartu su ribavirinu (žr. 5.1 skyrių), dozę keisti reikėjo maždaug vienam trečdaliui pacientų, daugumai iš jų dėl neutropenijos ar anemijos. Vaikams stebėtas saugumo pobūdis paprastai buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems. Klinikiniame tyrime su vaikais tarp Pegasys ir ribavirino deriniu iki 48 savaičių gydytų pacientų labiausiai paplitusios nepageidaujamos reakcijos buvo į gripą panašus negalavimas (91 %), galvos skausmas (64 %), virškinimo trakto sutrikimas (56 %) ir injekcijos vietos reakcija (45 %). Visos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos šioje gydymo grupėje (n = 55), yra išvardintos 10 lentelėje. Dėl su 48 savaičių trukmės gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu saugumu susijusių priežasčių (depresijos, sutrikusios psichikos, praeinančio aklumo, tinklainės eksudatų, hiperglikemijos, 1-ojo tipo cukrinio diabeto ir anemijos) gydymą nutraukė septyni pacientai. Dauguma klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu grupėje 2 pacientams buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos (hiperglikemija ir cholecistektomija).

Buvo stebėtas vaikų augimo sulėtėjimas (žr. 4.4 skyrių). Įrodyta, kad 48 savaites Pegasys ir ribavirino deriniu gydytų vaikų ūgio ir kūno masės priaugis vėlavo, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą. Pacientų kūno masės pagal amžių ir ūgio pagal amžių normatyvinės populiacijos procentilės gydymo metu sumažėjo. Antrųjų stebėsenos po gydymo metų pabaigoje daugumos tiriamųjų normatyvinės kūno masės ir ūgio didėjimo kreivių procentilės atsistatė iki buvusių prieš pradedant tyrimą (vidutinė kūno masės pagal amžių procentilė prieš pradedant tyrimą buvo 64 %, o praėjus 2 metams po gydymo - 60 %; vidutinė ūgio procentilė prieš pradedant tyrimą buvo 54 %, o praėjus 2 metams po gydymo - 56 %). Gydymo pabaigoje 43 % tiriamųjų pasireiškė kūno masės procentilių sumažėjimas per 15 ar daugiau procentilių, o 25 % (13 iš 53) tiriamųjų pasireiškė ūgio procentilių sumažėjimas 15 ar daugiau procentilių nuo normatyvinių augimo kreivių. Po gydymo praėjus 2 metams, 16 % (6 iš 38) tiriamųjų išliko 15 ar daugiau procentilių žemiau jo prieš pradedant tyrimą buvusios kūno masės kreivės, o 11 % (4 iš 38) tiriamųjų išliko 15 ir daugiau procentilių žemiau jo prieš pradedant tyrimą buvusios ūgio kreivės.

55 % (21 iš 38) pagrindinį klinikinį tyrimą baigusiu tiriamųjų buvo įtraukti į ilgalaikį stebėsenos tyrimą, kuris po gydymo truko iki 6 metų. Šis tyrimas įrodė, kad augimo atsistatymas, nustatytas po gydymo praėjus 2 metams, išliko iki 6-ųjų metų po gydymo. Kelių tiriamųjų, kurių ūgis praėjus 2 metams po gydymo buvo daugiau nei 15 procentilių žemesnis nei prieš pradedant tyrimą, 6-aisiais metais po gydymo ūgis arba pasiekdavo panašią į buvusią prieš pradedant tyrimą ūgio procentilę, arba būdavo nustatomi su gydymu nesusiję priežastiniai veiksniai. Turimų duomenų nepakanka tam, kad būtų galima padaryti išvadą, jog augimo sulėtėjimas dėl gydymo Pegasys visada yra grįžtamas.

**10 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos HCV užsikrėtusiems vaikams, kuriems Pegasys ir ribavirino derinys buvo paskirtas klinikinio tyrimo NV17424 metu**

| Organizmo sistema  | Labai dažnas<br>≥ 1/10  | Dažnas<br>Nuo ≥ 1/100 iki < 1/10  |
|--|---|---|
| Infekcijos ir infestacijos                                     |   | Infekcinė mononukleozė, streptokokinis faringitas, gripas, virusinis gastroenteritas, kandidozė, gastroenteritas, danties pūlinys, miežis, šlapimo takų infekcija, nazofaringitas |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai                         |   | Anemija   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                              | Apetito sumažėjimas   | Hiperglikemija, I tipo cukrinis diabetas  |
| Psichikos sutrikimai   | Nemiga  | Depresija, nerimas, haliucinacijos, nenormalus elgesys, agresija, pyktis, dėmesio stoka ar padidėjusio aktyvumo sutrikimas  |
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Galvos skausmas   | Svaigulys, pablogėjęs dėmesio koncentravimas, migrena   |
| Akių sutrikimai  |   | Praeinantis aklumas, tinklainės eksudatai, matymo pablogėjimas, akies sudirginimas, akies skausmas, akies niežėjimas  |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |   | Ausų skausmas   |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |   | Dusulys, kraujavimas iš nosies  |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Virškinimo trakto sutrikimas  | Viršutinės pilvo dalies skausmas, burnos uždegimas, pykinimas, aftinis stomatitas, burnos sutrikimas  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                            | Išbėrimas, niežulys, alopecija  | Veido patinimas, vaisto erupcija  |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai              | Skeleto ir raumenų skausmas   | Nugaros skausmas, galūnių skausmas, raumenų spazmai   |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                              |   | Dizurija, šlapimo nelaikymas, šlapimo takų sutrikimas   |
| Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai                          |   | Išskyros iš makšties  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai            | Į gripą panašus negalavimas, injekcijos vietos reakcija, dirglumas, nuovargis | Karščiavimas, kraujosruva dūrio į kraujagyslę vietoje, skausmas   |
| Tyrimai  |   | Nenormalus psichikos vertinimas   |
| Chirurginės ir medicininės procedūros                          |   | Danties ištraukimas, cholecistektomija  |
| Socialinės aplinkybės  |   | Mokymosi problemos  |

*Laboratoriniai rodmenys*

Sumažėjus hemoglobino kiekiui, neutrofilų, trombocitų skaičiui arba padidėjus ALT aktyvumui, gali prireikti dozę sumažinti ar gydymą visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių). Dauguma laboratorinių rodmenų nukrypimų, pastebėtų klinikinių tyrimų metu, nutraukus gydymą greitai atsistatė iki buvusių prieš pradedant tyrimą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## 4.9 Perdozavimas

Yra pranešimų apie perdozavimus, kai vaisto švirkšta paeiliui dvi dienas (vietoj kas savaitę) iki savaitės dozės per parą (t. y., 1260 mikrogramų per savaitę). Nė vienam iš šių pacientų neatsirado neįprastų, sunkių ar gydymą ribojančių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu savaitės dozės atitinkamai iki 540 ir 630 mikrogramų sušvirkštos sergantiesiems inkstų ląstelių karcinoma ir lėtine mielogenine leukemija. Dozę ribojantis toksiškumas reiškėsi nuovargiu, kepenų fermentų suaktyvėjimu, neutropenija ir trombocitopenija, kas būdinga gydymui interferonu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Imunitetą stimuliuojantys vaistai, interferonai, ATC kodas - L03AB11.

#### Veikimo mechanizmas

Prijungus reaktyvią grupę (bis-monometoksipolietileno glikolį) prie interferono alfa-2a, susidaro modifikuotas (pegiliuotas) interferonas alfa-2a (Pegasys) pasižymi *in vitro* priešvirusiniu ir antiproliferaciniu aktyvumu, kuris būdingas interferonui alfa-2a.

Interferonas alfa-2a, pakeičiant vieną baltymo polimero/molio molį, yra sujungtas su bis-[monometoksipolietileno glikoliu]. Vidutinė molekulinė masė yra maždaug 60 000, iš kurių baltymo dalis – apie 20 000.

#### Farmakodinaminis poveikis

Sergantiems hepatitu C pacientams, kurie gydomi Pegasys po 180 mikrogramų ir į gydymą reaguoja, HCV RNR mažėjimas yra dvifazio pobūdžio. Pacientams, kuriems pasiseka sukelti ilgalaikę reakciją, pirmoji mažėjimo fazė esti praėjus 24-36 valandoms po pirmosios Pegasys dozės; po to prasideda antroji mažėjimo fazė, kuri tęsiasi kitas 4-16 savaitių. Ribavirinas per pirmąsias 4-6 savaites pacientų, kurie gydomi ribavirino ir pegiliuoto interferono alfa-2a ar interferono alfa deriniu, pradinei virusų kinetikai jokio reikšmingesnio poveikio neturėjo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Lėtinis hepatitas B*

##### Atsako nuspėjamumas

9 Pegasys klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtiniu HB sergę ir HBeAg teigiamą ir HBeAg neigiamą rodmenį turėję pacientai (n = 1423), paciento lygmeniu atlikta metaanalizė įrodė, kad pagal tam tikrų genotipų HBsAg ir HBV DNR lygmenis 12-ąją gydymo savaitę galima prognozuoti galutinį gydymo rezultatą 24-ąją savaitę po gydymo. Šių biologinių žymenų charakteristikos pateiktos 11 lentelėje. Norint optimizuoti visas operacines charakteristikas (neigiama prognostinė vertė (NPV), jautrumas, specifiškumas) ir praktines charakteristikas (paprastumas, patogumas), negalima nustatyti atskiro vieno biologinio žymens su nukirtimo riba. Gydymo ankstyvo nutraukimo galimybė turi būti vertinama konkrečios klinikinės situacijos kontekste.

Teigiamą HBeAg rodmenį turėjusiems pacientams, kurių HBV genotipas buvo B ar C, 12-ąją savaitę po gydymo pradžios nustatyti HBsAg > 20000 TV / ml arba HBV DNR > 8 log<sub>10</sub> TV / ml yra susiję su didele tikimybe, kad 24-ąją savaitę po gydymo nepavyktų pasiekti HBeAg serokonversijos ir HBV DNR < 2000 TV / ml (NPV > 90 %). HBV genotipų A ir D pogrupių dydis analizei buvo nepakankamas.



Neigiamą HBeAg rodmenį turėjusiems pacientams, kurių HBV genotipas buvo D, 12-ąją savaitę po gydymo pradžios nustatyti HBsAg > 20000 TV / ml arba HBV DNR > 6,5 log<sub>10</sub> TV / ml yra susijęs su didelė tikimybe, kad 24-ąją savaitę po gydymo nepavyktų pasiekti serokonversijos iki HBV DNR < 2000 TV / ml. HBV genotipo A pogrupio dydis analizei buvo nepakankamas. Neigiamą HBeAg rodmenį turintiems pacientams, kurių HBV genotipas B arba C, priimtinių taikomųjų savybių turintis biologinis žymuo nenustatytas.

Galima turėti omenyje ir kitus paskelbtus gydymo biologinius žymenis, tinkamus prognozuoti galutinę gydymo Pegasys baigtį.

**11 lentelė. Individualių biologinių žymenų pokyčiai 12-ąją gydymo savaitę lėtiniu HB sirgusiems ir HBeAg teigiamą ir HBeAg neigiamą rodmenį turintiems pacientams pagal genotipą**

| Genotipas                            | Riba (TV/ml)                    | NPV  | Jautrumas | Specifiškumas |
|--------------------------------------|---------------------------------|------|-----------|---------------|
| <b>HBeAg teigiamas<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |           |               |
| B                                    | HBsAg > 20000                   | 0,93 | 0,96      | 0,23          |
|                                      | HBV DNR > 8 log <sub>10</sub>   | 0,90 | 0,94      | 0,26          |
| C                                    | HBsAg > 20000                   | 0,96 | 0,97      | 0,22          |
|                                      | HBV DNR > 8 log <sub>10</sub>   | 0,98 | 0,98      | 0,19          |
| <b>HBeAg neigiamas<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |           |               |
| D                                    | HBsAg > 20000                   | 0,91 | 0,94      | 0,16          |
|                                      | HBV DNR > 6,5 log <sub>10</sub> | 1,00 | 1,00      | 0,11          |

NPV = neigiama prognostinė vertė; Jautrumas = visų reagavusių į gydymą procentinė dalis, neatitikusi stabdymo taisyklės; Specifiškumas = visų nereagavusių į gydymą procentinė dalis, atitikusi stabdymo taisyklę.

(a) Teigiamą HBeAg rodmenį turėjusių pacientų atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip HBeAg serokonversija (apibrėžta kaip HBeAg išnykimas bei anti-HBe + HBV DNR < 2000 TV/ml buvimas 6 mėnesį po gydymo) bei neigiamą HBeAg rodmenį turėjusių pacientų atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip HBV DNR < 2000 TV/ml + ALT normalizacija 6-ąjį mėnesį po gydymo.

Į visus klinikinius tyrimus atrinkti sergantys LHB pacientai, kuriems buvo aktyvi virusų replikacija, nustatyta remiantis HBV DNR, padidėjusiu ALT aktyvumu ir kepenų biopsijos duomenimis, atitinkančiais lėtinį hepatitą. Į WV16240 tyrimą įtraukti pacientai, kurių HBeAg rodiklis buvo teigiamas, tuo tarpu į WV16241 tyrimą įtraukti pacientai, kurių HBeAg rodiklis buvo neigiamas, o anti-HBe – teigiamas. Abiejų tyrimų metu pacientai gydyti 48 savaites, po to stebėti 24 savaites. Abiejų tyrimų metu Pegasys+placebas poveikis lygintas su Pegasys+lamivudinas arba vien lamivudino veikimu. Tarp pacientų, dalyvavusių šiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo nė vieno HBV-ŽIV koinfekuoto paciento.

Šių dviejų tyrimų stebėjimo periodo pabaigoje nustatytas atsako dažnis pateiktas 12 lentelėje. WV16240 tyrimo metu svarbiausi siekiamieji veiksmingumo tikslai buvo HBeAg serokonversija ir HBV DNR sumažinimas < 10<sup>5</sup> kopijų /ml. WV16241 tyrimo svarbiausi siekiamieji veiksmingumo tikslai – ALT normalizavimas ir HBV DNR sumažinimas < 2x10<sup>4</sup> kopijų/ml. HBV DNR matuotas COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR tyrimu (aptikimo riba - 200 kopijų/ml).

Iš viso 283 iš 1351 (21 %) pacientų sirgo progresuojančia fibroze arba ciroze, 85 iš 1351 (6 %) – ciroze. Šių pacientų ir pacientų, nesergančių progresuojančia fibroze arba ciroze, reakcijų dažnis nesiskyrė.

**12 lentelė. Sergančiųjų LHB serologinės, virusologinės ir biocheminės reakcijos**

| Reakcijos parametras  | Teigiamas HBeAg WV16240 tyrimas               |   |                              | Neigiamas HBeAg / teigiamas anti-HBe WV16241 tyrimas |   |                              |
|-----------------------|---|---|------------------------------|--|---|------------------------------|
|                       | Pegasys 180 m $\mu$ g/kg ir placebo (N = 271) | Pegasys 180 $\mu$ g ir lamivudinas 100 mg (N = 271) | Lamivudinas 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 $\mu$ g ir placebo (N = 177)             | Pegasys 180 $\mu$ g ir lamivudinas 100 mg (N = 179) | Lamivudinas 100 mg (N = 181) |
| HBeAg sero-konversija | 32 % <sup>#</sup>                             | 27 %  | 19 %                         | N/A  | N/A   | N/A                          |
| HBV DNR reakcija*     | 32 % <sup>#</sup>                             | 34 %  | 22 %                         | 43 % <sup>#</sup>                                    | 44 %  | 29 %                         |
| ALT normalizavimas    | 41 % <sup>#</sup>                             | 39 %  | 28 %                         | 59 % <sup>#</sup>                                    | 60 %  | 44 %                         |
| HBsAg sero-konversija | 3 % <sup>#</sup>                              | 3 %   | 0 %                          | 3 %  | 2 %   | 0 %                          |

\* Turintiems teigiamą HBeAg rodiklį pacientams: HBV DNR < 10<sup>5</sup> kopijų/ml

Turintiems neigiamą HBeAg/teigiamą anti-HBe rodiklį pacientams: HBV DNR < 2x10<sup>4</sup> kopijų/ml

<sup>#</sup> p reikšmė (palyginus su lamivudino poveikiu) £ 0,01 (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas)

Kiekvieno tyrimo metu visų trijų gydomųjų grupių pacientų histologinė reakcija buvo panaši; tačiau pacientams, kuriems praėjus 24 savaitėms nuo gydymo pabaigos išlieka ilgalaikė reakcija, buvo pastebimai daugiau tikėtinas taip pat ir histologinis pagerėjimas.

Visi pacientai, kuriems užbaigti III fazės tyrimai, galėjo būti įtraukti į ilgalaikio stebėjimo tyrimą (WV16866). Tarp WV16240 tyrimo pacientų, kuriems taikyta Pegasys monoterapija ir kurie buvo įtraukti į ilgalaikio stebėjimo tyrimą, praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos ilgalaikės HbeAg serokonversijos dažnis buvo 48 % (73 iš 153). Pacientams, kuriems Pegasys monoterapija taikyta WV16241 tyrimo metu, praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos HBV DNR reakcijos ir ALT normalizavimosi dažnis atitinkamai buvo 42 % (41 iš 97) ir 59 % (58 iš 99).

### *Lėtinis hepatitas C*

#### Reakcijos nuspėjamumas

Žiūrėkite 4.2 skyrių, 2 lentelėje.

#### Reakcijos priklausomybė nuo dozės monoterapijos metu

Ciroze sergantiems pacientams nuo 180 mikrogramų dozės, tiesiogiai lyginant su 90 mikrogramų veiksmingumu, gauta geresnė ilgalaikė virusologinė reakcija, bet ciroze nesergantiems pacientams nuo 135 mikrogramų ir 180 mikrogramų dozių gauti rezultatai labai panašūs.

#### Patvirtinamieji klinikiniai tyrimai su dar negydytais suaugusiais pacientais

Visiems klinikiniams tyrimams buvo atrinkti interferonu negydyti pacientai, sirgę LHC, kurį patvirtino nustatomos HCV RNR koncentracijos serume, padidėjęs ALT aktyvumas (išskyrus NR16071 tyrimą) ir kepenų biopsija, rodanti lėtinį hepatitą atitinkančius pokyčius. NV15495 tyrimui specialiai atrinkti pacientai, kuriems histologiškai nustatyta kepenų cirozės (apie 80 %) arba ikicirozinio periodo (apie 20 %) diagnozė. Į NR15961 tyrimą buvo įtraukti tik ŽIV ir HCV koinfekuoti pacientai (žr. 21 lentelę). Šių pacientų ŽIV infekcija buvo stabili, ir vidutinis CD4 ląstelių skaičius – apie 500 ląstelių/mkl. Apie HCV monoinfekuoatų pacientų ir ŽIV-HCV koinfekuoatų pacientų gydymo režimą, gydymo trukmę ir tyrimo pasekmes žiūrėkite atitinkamai 13, 14, 15 ir 21 lenteles. Virusologinė reakcija buvo apibrėžiama kaip būklė, kai, matuojant COBAS AMPLICOR™ HCV testo 2.0 variantu (aptikimo riba

100 kopijų/ml, ekvivalentiškų 50 tarptautinių vienetų/ml), HCV RNR nebuvo nustatyta, o tvarus atsakas - kaip vienas neigiamas mėginys praėjus maždaug 6 mėnesiams nuo gydymo pabaigos.

### 13 lentelė. LHC sergančių pacientų virusologinis atsakas

|                                  | Pegasys monoterapija                              |   |  |   | Kombinuotas gydymas Pegasys   |   |  |
|----------------------------------|---|---|--|---|---|---|--|
|                                  | Nesergantiems ciroze ir ja sergantiems            |   | Sergantiems ciroze                               |   | Nesergantiems ciroze ir ja sergantiems  |   |  |
|                                  | NV15496+NV15497 + NV15801 tyrimas                 |   | NV15495 tyrimas                                  |   | NV15942 tyrimas   | NV15801 tyrimas   |  |
|                                  | Pegasys<br>180 µg<br><br>(N = 701)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2a<br>6 MTV/3 MTV<br>ir<br>3 MTV<br><br>(N = 478)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>(N = 87)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2a<br>3 MTV<br><br>(N = 88)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 436)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 453)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2b<br>3 MTV<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 444)<br>48 savaitės |
| Reakcija<br>baigus<br>gydyti     | 55 - 69 %   | 22 - 28 %   | 44 %   | 14 %  | 68 %  | 69 %  | 52 %   |
| Visiška<br>ilgalaikė<br>reakcija | 28 - 39 %   | 11 - 19 %   | 30 %*  | 8 %*  | 63 %  | 54 %**  | 45 %**   |

\* skirtumo nuo 11 % iki 33 % - 95 % PI

\*\* skirtumo nuo 3 % iki 16 % - 95 % PI

p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = 0,001

p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = 0,003

Tik HCV infekuotų pacientų, gydytų Pegasys bei ribavirino deriniu, virusologinių reakcijų, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą esančią viremiją, taip pat atsižvelgiant į genotipą, prieš gydymą esančią viremiją ir greitą virusologinį atsaką 4-ąją savaitę, suma pateikta atitinkamai 14 ir 15 lentelėse. NV15942 tyrimo rezultatai suteikia loginį pagrindą rekomenduojamiems gydymo režimams, remiantis genotipo, pradinės viremijos ir virusologinio atsako 4-ąją savaitę rodmenimis (žr. 1, 14 ir 15 lenteles).

Esanti arba nesanti cirozė apskritai neturėjo įtakos gydymo režimų skirtumui; dėl to gydymo rekomendacijos, kai yra 1, 2 ar 3 virusų genotipas, nuo šios charakteristikos pradinio lygmens nepriklauso.

**14 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, po LHC sirgusių pacientų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                      | NV15942 tyrimas   |   |   |   | NV15801 tyrimas   |  |
|----------------------|---|---|---|---|---|--|
|                      | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>800 mg<br><br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>800 mg<br><br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2b<br>3 MTV<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės |
| <b>Genotipas 1</b>   | 29 %<br>(29/101)  | 42 %<br>(49/118)*   | 41 %<br>(102/250)*  | 52 % (142/271)*<br>65 % (55/85)   | 45 %<br>(134/298)   | 36 %<br>(103/285)  |
| Neryški viremija     | 41 % (21/51)  | 52 % (37/71)  | 55 % (33/60)  | 47 % (87/186)   | 53 % (61/115)   | 44 % (41/94)   |
| Ryški viremija       | 16 % (8/50)   | 26 % (12/47)  | 36 % (69/190)   |   | 40 % (73/182)   | 33 % (62/189)  |
| <b>Genotipas 2/3</b> | 84 % (81/96)  | 81 %<br>(117/144)   | 79 % (78/99)  | 80 % (123/153)  | 71 %<br>(100/140)   | 61 % (88/145)  |
| Neryški viremija     | 85 %<br>(29/34)   | 83 % (39/47)  | 88 % (29/33)  | 77 % (37/48)  | 76 % (28/37)  | 65 % (34/52)   |
| Ryški viremija       | 84 %<br>(52/62)   | 80 % (78/97)  | 74 % (49/66)  | 82 % (86/105)   | 70 % (72/103)   | 58 % (54/93)   |
| <b>Genotipas 4</b>   | (0/5)   | (8/12)  | (5/8)   | (9/11)  | (10/13)   | (5/11)   |

Neryški viremija = ≤ 800000 TV/ml; ryški viremija = > 800000 TV/ml.

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 48 savaitės, palyginti su Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg 48 savaitės: pranašumo santykis (95 % PI) = 1,52 (1,07 - 2,17); p-reikšmė (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas) = 0,020

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 48 savaitės, palyginti su Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 24 savaitės: pranašumo santykis (95 % PI) = 2,12 (1,30 - 3,46); p-reikšmė (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas) = 0,002.

Galimybė 1 ir 4 genotipų virusais užsikrėtusių pacientų gydymą sutrumpinti iki 24 savaičių buvo nagrinėta remiantis tvarių ir greitu virusologiniu atsaku, pastebėtu pacientams, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas 4-ąją savaitę NV15942 ir ML17131 tyrimų metu (žr. 15 lentelę).

**15 lentelė. LHC sergančių pacientų tvarus virusologinis atsakas, remiantis greitu virusologiniu atsaku 4-ąją savaitę į genotipo 1 ir 4 HCV, po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                              | NV15942 tyrimas   |   | ML17131 tyrimas   |
|------------------------------|---|---|---|
|                              | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>24 savaitės |
| <b>Genotipas 1, GVA</b>      | 90 % (28/31)  | 92 % (47/51)  | 77 % (59/77)  |
| Neryški viremija             | 93 % (25/27)  | 96 % (26/27)  | 80 % (52/65)  |
| Ryški viremija               | 75 % (3/4)  | 88 % (21/24)  | 58 % (7/12)   |
| <b>Genotipas 1, GVA nėra</b> | 24 % (21/87)  | 43 % (95/220)   | -   |
| Neryški viremija             | 27 % (12/44)  | 50 % (31/62)  | -   |
| Ryški viremija               | 21 % (9/43)   | 41 % (64/158)   | -   |
| <b>Genotipas 4, GVA</b>      | (5/6)   | (5/5)   | 92 % (22/24)  |
| <b>Genotipas 4, GVA nėra</b> | (3/6)   | (4/6)   | -   |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; ryški viremija = > 800 000 TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę ir HCV RNR neaptinkama 24-ąją savaitę

Nors ir riboti, tyrimų duomenys parodė, kad gydymo sutrumpinimas iki 24 savaičių gali būti susijęs su didesne atkryčio rizika (žr. 16 lentelę).

**16 lentelė. Visų pacientų, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas, virusologinės reakcijos atkrytis pabaigus gydymą**

|                         | NV15942 tyrimas  |  | NV15801 tyrimas  |
|-------------------------|--|--|--|
|                         | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 24 savaitės | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės |
| <b>Genotipas 1, GVA</b> | 6,7 % (2/30)   | 4,3 % (2/47)   | 0 % (0/24)   |
| Neryški viremija        | 3,8 % (1/26)   | 0 % (0/25)   | 0 % (0/17)   |
| Ryški viremija          | 25 % (1/4)   | 9,1 % (2/22)   | 0 % (0/7)  |
| <b>Genotipas 4, GVA</b> | (0/5)  | (0/5)  | 0 % (0/4)  |

Gydymo trukmės sutrumpinimo iki 16 savaičių galimybė pacientams, infekuotiems genotipo 2 arba 3 virusais, buvo tirta remiantis stebėtu tvariu virusologiniu atsaku pacientams, kuriems NV17317 tyrimo metu buvo greitas virusologinis atsakas 4-ąją savaitę (žr. 17 lentelę).

NV17317 tyrimo metu, kai gydyti genotipo 2 arba 3 virusais infekuoti pacientai, visiems pacientams skirta Pegasys po 180 mikrogramų kas savaitę ir ribavirino po 800 mg; pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į gydomus 16 arba 24 savaites. Apibendrinus, gydant 16 savaičių tvarus virusologinis atsakas buvo pasiekiamas rečiau (65 %), nei gydant 24 savaites (76 %) ( $p < 0,0001$ ).

Tvarus virusologinis atsakas, pasiektas gydant 16 savaičių arba 24 savaites, taip pat buvo nagrinėtas atliekant pacientų, kurių HCV RNR rodmuo 4-ąją savaitę buvo neigiamas ir prieš pradėdant tyrimą viremija buvo nedidelė, pogrupių retrospektyvinę analizę (žr. 17 lentelę).

**17 lentelė. LHC sergančių pacientų tvarus virusologinis atsakas bendrai ir atsižvelgiant į greitą virusologinį atsaką 4-ąją savaitę į 2 arba 3 genotipo HCV po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                                | NV17317 tyrimas                                  |  |                                      | p reikšmė  |
|--------------------------------|--|--|--------------------------------------|------------|
|                                | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 800 mg 16 savaičių | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 800 mg 24 savaitės | Gydymo rezultatų skirtumas [95 % PI] |            |
| <b>Genotipas 2 arba 3</b>      | 65 % (443/679)                                   | 76 % (478/630)                                   | -10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]           | P < 0,0001 |
| <b>Genotipas 2 arba 3, GVA</b> | 82 % (378/461)                                   | 90 % (370/410)                                   | -8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]             | P = 0,0006 |
| Neryški viremija               | 89 % (147/166)                                   | 94 % (141/150)                                   | -5,4 % [-12 %; 0,9 %]                | P = 0,11   |
| Ryški viremija                 | 78 % (231/295)                                   | 88 % (229/260)                                   | -9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]             | P = 0,002  |

Neryški viremija =  $\leq 800\,000$  TV/ml; Ryški viremija =  $> 800\,000$  TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

Šiuo metu nėra aišku, ar aukštesnė ribavirino dozė (1000/1200 mg per parą, pagal kūno svorį) lemia didesnę IVR dažnį, nei sutrumpintas iki 16 savaičių gydymas 800 mg per parą doze.

Šie duomenys rodo, kad gydymo sutrumpinimas iki 16 savaičių yra susijęs su didesne recidyvo rizika (žr. 18 lentelę).

**18 lentelė. Virusologinio atsako atkrytis pabaigus gydyti 2 arba 3 genotipo virusais infekuotus pacientus, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas**

|                                    | NV17317 tyrimas   |   |  |           |
|------------------------------------|---|---|--|-----------|
|                                    | Pegasys 180 µg<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>16 savaitių | Pegasys 180 µg<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>24 savaitės | Gydymo rezultatų<br>skirtumas<br>[95 % PI] | p reikšmė |
| <b>Genotipas 2 arba 3,<br/>GVA</b> | 15 % (67/439)   | 6 % (23/386)  | 9,3 % [5,2 %; 13,6 %]                      | P <0,0001 |
| Neryški viremija                   | 6 % (10/155)  | 1 % (2/141)   | 5 % [0,6 %; 10,3 %]                        | P=0,04    |
| Ryški viremija                     | 20 % (57/284)   | 9 % (21/245)  | 11,5 % [5,6 %; 17,4 %]                     | P=0,0002  |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; Ryški viremija = > 800 000 TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

Didesnis Pegasys veiksmingumas, palyginus su interferono alfa-2a poveikiu, taip pat yra įrodytas histologiškai, įskaitant ciroze sergančius pacientus ir (arba) ŽIV-HCV koinfekuotus pacientus.

Lėtinis hepatitas C į ankstesnį gydymą nereagavusiems suaugusiems pacientams

MV17150 tyrimo metu pacientai, kurie nereagavo į ankstesnį gydymą pegiliuotu interferonu alfa-2b + ribavirinas, buvo randomizuoti į keturias skirtingai gydomų pacientų grupes:

- Pegasys po 360 µg per savaitę 12 savaitių, paskui po 180 µg per savaitę dar 60 savaitių;
- Pegasys po 360 µg per savaitę 12 savaitių, paskui po 180 µg per savaitę dar 36 savaites;
- Pegasys po 180 µg per savaitę 72 savaites;
- Pegasys po 180 µg per savaitę 48 savaites.

Visiems pacientams kartu su Pegasys buvo skiriama ribavirino (1000 arba 1200 mg per parą).

Pabaigus gydymą visų grupių pacientai buvo stebimi 24 savaites.

Daugeriopa regresija ir bendros grupių duomenų analizės, vertinančios gydymo trukmės ir indukcinio dozavimo įtaką, aiškiai nustatė, kad siekiant sukelti ilgalaikę virusologinę reakciją, 72 savaitių gydymo trukmė buvo svarbiausia. Ilgalaikės virusologinės reakcijos (IVR) skirtumai, atsižvelgiant į gydymo trukmę, demografiją ir geriausią atsaką į ankstesnį gydymą, pateikti 19 lentelėje.

**19 lentelė. Virusologinis atsakas (VA) 12-ąją savaitę ir tvarus virusologinis atsakas (IVA) pacientams, kuriems po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu 12-ąją savaitę buvo virusologinis atsakas, o jie anksčiau į gydymą peginterferonu alfa-2b + ribavirinu nereagavo**

| <b>MV17150 tyrimas</b>                           |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 72 arba 48 savaitės (N = 942) Pacientai, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>a</sup> (N = 876)</b> | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 72 savaitės (N = 473) IVR pacientams, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>b</sup> (N = 100)</b> | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės (N = 469) IVR pacientams, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>b</sup> (N = 57)</b> |
| <b>Iš viso</b>                                   | 18 % (157/876)  | 57 % (57/100)  | 35 % (20/57)  |
| Neryški viremija                                 | 35 % (56/159)   | 63 % (22/35)   | 38 % (8/21)   |
| Ryški viremija                                   | 14 % (97/686)   | 54 % (34/63)   | 32 % (11/34)  |
| <b>Genotipas 1/4</b>                             | 17 % (140/846)  | 55 % (52/94)   | 35 % (16/46)  |
| Neryški viremija                                 | 35 % (54/154)   | 63 % (22/35)   | 37 % (7/19)   |
| Ryški viremija                                   | 13 % (84/663)   | 52 % (30/58)   | 35 % (9/26)   |
| <b>Genotipas 2/3</b>                             | 58 % (15/26)  | (4/5)  | (3/10)  |
| Neryški viremija                                 | (2/5)   | —  | (1/2)   |
| Ryški viremija                                   | (11/19)   | (3/4)  | (1/7)   |
| <b>Būklė, atsižvelgiant į cirozę</b>             |   |  |   |
| Cirozė yra                                       | 8 % (19/239)  | (6/13)   | (3/6)   |
| Cirozės nėra                                     | 22 % (137/633)  | 59 % (51/87)   | 34 % (17/50)  |
| <b>Geriausias atsakas ankstesnio gydymo metu</b> |   |  |   |
| HCV RNR sumažėjo <sup>3</sup> 2log <sub>10</sub> | 28 % (34/121)   | 68 % (15/22)   | (6/12)  |
| HCV RNR sumažėjo <2log <sub>10</sub>             | 12 % (39/323)   | 64 % (16/25)   | (5/14)  |
| Geriausio ankstesnio atsako nebuvo               | 19 % (84/432)   | 49 % (26/53)   | 29 % (9/31)   |

Ryški viremija = > 800 000 TV/ml, neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml;

a Pacientai, kuriems 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas (HCV RNR neaptinkama, <50 TV/ml), t.y. pacientai, kuriems, kaip manoma, virusologinis atsakas 12-ąją savaitę yra. Pacientų, kurių HCV RNR rezultatų 12-ąją savaitę nėra, duomenys į analizę neįtraukti.

b Pacientai, kuriems 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas, bet nėra HCV RNR rezultatų stebėjimo periodo pabaigoje, jie laikomi nereagavusiais.

HALT-C tyrimo metu LHC ir kepenų progresuojančia fibroze arba ciroze sirgę pacientai, kurie nereagavo taikant ankstesnę monoterapiją interferonu alfa arba pegiliuotu interferonu alfa, taip pat derinant gydymą jais su ribavirinu, buvo gydyti Pegasys preparatu po 180 µg per savaitę ir ribavirinu po 1000/1200 mg per parą. Pacientai, kuriems po 20 savaitių gydymo HCV RNR buvo neaptinkama, toliau buvo gydomi Pegasys ir ribavirino deriniu iš viso 48 savaites, paskui, baigus gydymą, stebimi 24 savaites. Tvaraus virusologinio atsako tikimybė, atsižvelgiant į ankstesnio gydymo režimą, yra skirtinga; žr. 20 lentelę.

**20 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas HALT-C tyrimo metu, atsižvelgiant į nereagavusios į ankstesnį gydymą populiacijos gydymo režimą**

|   |   |
|---|---|
| <b>Ankstesnis gydymas</b>                     | <b>Pegasys 180 µg<br/>ir<br/>ribavirinas 1000/1200 mg<br/>48 savaites</b> |
| <b>Interferonas</b>                           | 27 % (70/255)   |
| <b>Pegiliuotas interferonas</b>               | 34 % (13/38)  |
| <b>Interferonas + ribavirinas</b>             | 13 % (90/692)   |
| <b>Pegiliuotas interferonas + ribavirinas</b> | 11 % (7/61)   |

ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai

ŽIV-HCV koinfekuočių pacientų, kuriems taikyta Pegasys monoterapija, taip pat gydytiems Pegasys ir ribavirino deriniu, virusologinės reakcijos, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, yra apibendrintos žemiau pateiktoje 21 lentelėje.

**21 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, po ŽIV ir HCV koinfekuočių pacientų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

| <b>NR15961 tyrimas</b>  |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|
|                         | <b>Interferonas alfa-2a<br/>3 MTV<br/>ir<br/>ribavirinas 800 mg<br/>48 savaitės</b> | <b>Pegasys<br/>180 µg<br/>ir<br/>placebas<br/>48 savaitės</b> | <b>Pegasys<br/>180 µg<br/>ir<br/>ribavirinas 800 mg<br/>48 savaitės</b> |
| <b>Iš viso pacientų</b> | 12 % (33/285)*  | 20 % (58/286)*  | 40 % (116/289)*   |
| <b>Genotipas 1</b>      | 7 % (12/171)  | 14 % (24/175)   | 29 % (51/176)   |
| Neryški viremija        | 19 % (8/42)   | 38 % (17/45)  | 61 % (28/46)  |
| Ryški viremija          | 3 % (4/129)   | 5 % (7/130)   | 18 % (23/130)   |
| <b>Genotipas 2/3</b>    | 20 % (18/89)  | 36 % (32/90)  | 62 % (59/95)  |
| Neryški viremija        | 27 % (8/30)   | 38 % (9/24)   | 61 % (17/28)  |
| Ryški viremija          | 17 % (10/59)  | 35 % (23/66)  | 63 % (42/67)  |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; ryški viremija = > 800 000 TV/ml.

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg, palyginus su interferono alfa-2a 3 MTV ir ribavirino 800 mg: pranašumo santykis (95 % PI) = 5,40 (3,42 - 8,54); p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0001

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg, palyginus su Pegasys 180 g: pranašumo santykis (95 % PI) = 2,89 (1,93 - 4,32); p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0001

\* Interferono alfa-2a 3 MTV ir ribavirino 800 mg, palyginus su Pegasys 180 µg; pranašumo santykis (95 % PI) = 0,53 (0,33 - 0,85); p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0084

Paskesnio tyrimo (NV18209) metu buvo lyginamas ŽIV ir genotipo 1 HCV koinfekuočių pacientų gydymas, skiriant Pegasys po 180 mikrogramų per savaitę ir ribavirino 800 mg ar 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) per parą 48 savaites. Šis tyrimas neturėjo įtakos veiksmingumo vertinimui. Saugumo pobūdis abiejose ribavirino grupėse atitiko žinomą gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu saugumo pobūdį ir jokių svarbių skirtumų neparodė, išskyrus nežymų anemijos atvejų padidėjimą grupėje, gaunančioje didelę ribavirino dozę.

HCV infekuoti pacientai, kurių ALT aktyvumas normalus

NR16071 tyrimo metu HCV infekuoti pacientai, kurių ALT aktyvumas buvo normalus, atlikus jų randomizaciją, gydyti Pegasys po 180 mikrogramų per savaitę ir ribavirino po 800 miligramų per parą deriniu 24 arba 48 savaites, o baigus gydyti stebėti 24 savaites arba išvis negydyti 72 savaites. Pranešama, kad šio tyrimo metu taikyti gydymo režimai sukėlė panašią ilgalaikę virusologinę reakciją (IVR) kaip atitinkamas gydymas NV15942 tyrimo metu.



Klinikinis tyrimas YV25718 buvo atliktas su anksčiau negydytais vaikais nuo 3 iki 17 metų (51 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus), sirgusiais HBeAg teigiamą rodmenį turėjusiu LHB, kurių ALT aktyvumas buvo > VNR, bet < 10xVNR, dviejuose kraujo bandiniuose, paimtuose per 6 mėnesius prieš pirmąją tiriamojo vaistinio preparato dozę darant 14 dienų ar didesnę pertrauką. Kepenų ciroze sirgę pacientai į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami. Iš viso 151 pacientas be pažengusios fibrozės buvo atsitiktine tvarka santykiu 2:1 suskirstyti į Pegasys (A grupė, n = 101) ir negydymo kontrolės (B grupė, n = 50) grupes. Pacientams, kuriems buvo nustatyta pažengusi fibrozė, buvo paskirtas gydymas Pegasys (C grupė, n = 10). A ir C grupių pacientai (n = 111) 48 savaites buvo gydomi Pegasys vieną kartą per savaitę doze pagal KPP kategorijas, o B grupės pacientai 48 savaites (pagrindinis stebėsenos laikotarpis) buvo stebimi. B grupės pacientai turėjo galimybę po 48-osios pagrindinio stebėjimo laikotarpio savaitės pasirinkti gydymą Pegasys. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites po gydymo (A ir C grupių), arba po pagrindinio stebėsenos laikotarpio (B grupės). Po 24-osios stebėsenos savaitės apsilankymo A, B ir C grupių pacientai pradėjo ilgalaikę stebėseną (trukšiančią 5 metus po gydymo pabaigos). Atsako dažniai A ir B grupėse tuo 24 savaičių stebėsenos laikotarpio pabaigoje yra pateikti 22 lentelėje. Veiksmingumo atsakas C grupėje į gydymą Pegasys atitiką stebėtą A grupėje. Veiksmingumas prieš kitus nei A – D genotipų HBV su vaikais nenustatytas.

**22 lentelė. LHB sergančių vaikų serologinis, virusologinis ir biocheminis atsakas**

|                        | <b>Grupė A<br/>(gydymas Pegasys)<br/>(N = 101)</b> | <b>Grupė B**<br/>Negydyti<br/>(N = 50)</b> | <b>Šansų<br/>santykis<br/>(95 % PI)</b> | <b>p-vertė</b>        |
|------------------------|--|--|---|-----------------------|
| HBeAg serokonversija   | 25,7 % <sup>1</sup>                                | 6,0 %                                      | 5,4<br>(1,5 – 19,2)                     | 0,0043 <sup>1</sup>   |
| HBV DNR < 20000 TV/ml* | 33,7 % <sup>2</sup>                                | 4,0 %                                      | 12,2<br>(2,9 – 108,3)                   | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBV DNR < 2000 TV/ml   | 28,7 % <sup>3</sup>                                | 2,0 %                                      | 19,7<br>(3,0 – 822,2)                   | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| ALT normalus           | 51,5 % <sup>4</sup>                                | 12,0 %                                     | 7,8<br>(2,9 – 24,1)                     | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBsAg serokonversija   | 7,9 % <sup>5</sup>                                 | 0,0 %                                      | -                                       | 0,0528 <sup>2</sup>   |
| HBsAg išnykimas        | 8,9 % <sup>6</sup>                                 | 0,0 %                                      | -                                       | 0,0300 <sup>2</sup>   |

\* Panašu į vertinamąją baigtį HBV DNR < 10<sup>5</sup> kopijų/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV DNR (TV/ml) = HBV DNR (kopijų/ml) / 5,26

\*\* Pacientai, kuriems gydymas buvo pakeistas į gydymą Pegasys po pagrindinio stebėsenos laikotarpio ir nesulaukus 24-osios stebėsenos savaitės, buvo priskaičiuoti kai nereagavę į gydymą.

<sup>1</sup> (Cochran-Mantel-Haenszel testas, stratifikuotas pagal genotipą (A lyginant su ne-A) ir prieš pradedant tyrimą buvusį ALT aktyvumą (< 5 × VNR ir ≥ 5 × VNR))

<sup>2</sup> Fišerio tikslusis kriterijus

D genotipo HBV užsikrėtusių pacientų, taip pat pacientų, kurių ALT aktyvumas prieš pradedant tyrimą nebuvo padidėjęs arba minimaliai padidėjęs, atsako HBeAg serokonversijos dažnis buvo mažesnis (žr 23 lentelę).

23 lentelė. HBeAg serokonversijos dažnis (%) pagal HBV genotipą ir prieš pradedant tyrimą buvusį ALT aktyvumą

|                     | <b>Grupė A<br/>(gydymas Pegasys)<br/>(N = 101)</b> | <b>Grupė B**<br/>Negydyti<br/>(N = 50)</b> | <b>Šansų santykis<br/>(95 % PI)</b> |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|
| HBV genotipas A     | 3 iš 9 (33,3 %)                                    | 1 iš 3 (33,3 %)                            | 1,0 (0,04; 78,4)                    |
| B                   | 7 iš 21 (33,3 %)                                   | 0 iš 6 (0,0 %)                             | -                                   |
| C                   | 13 iš 34 (38,2 %)                                  | 1 iš 23 (4,3 %)                            | 13,62 (1,7; 604,5)                  |
| D*                  | 3 iš 31 (9,7 %)                                    | 1 iš 18 (5,6 %)                            | 1,8 (0,1; 101,2)                    |
| Kiti                | 0 iš 6 (0,0 %)                                     | 0 iš 0                                     | -                                   |
| ALT < 1xVNR         | 0 iš 7 (0,0 %)                                     | 0 iš 5 (0,0 %)                             | -                                   |
| >=1xVNR - < 1,5xVNR | 2 iš 22 (9,1 %)                                    | 0 iš 8 (0,0 %)                             | -                                   |
| >=1,5xVNR - < 2xVNR | 7 iš 19 (36,8 %)                                   | 0 iš 11 (0,0 %)                            | -                                   |
| >=2xVNR - < 5xVNR   | 15 iš 43 (34,9 %)                                  | 1 iš 17 (5,9%)                             | 8,6 (1,1; 383,0)                    |
| >=5xVNR - < 10xVNR  | 2 iš 8 (25,0 %)                                    | 2 iš 9 (22,2%)                             | 1,2 (0,06; 20,7)                    |
| >=10xVNR            | 0 iš 2 (0,0 %)                                     | 0 iš 0                                     | -                                   |

\* D genotipu užsikrėtusių pacientų pogrupyje, pacientų, kurių organizme ALT aktyvumas prieš pradedant tyrimą buvo < 1,5 x VNR (13 iš 31), lyginant su kitų genotipų grupėmis (16 iš 70).

\*\* Pacientams, kuriems gydymas Pegasys buvo paskirtas pasibaigus pagrindinės stebėsenos laikotarpiui ir prieš 24-ąją savaitę, buvo priskirti nereagavusėms į gydymą.

Nedidelio kiekio duomenų žvalgomoji analizė rodo, kad HBeAg serokonversiją 24-ąją stebėsenos savaitę labiau tikėtina pasieks vaikai, kurių organizme HBV-DNR sumažėjimas 12-ąją gydymo savaitę buvo didesnis (24 lentelė).

24 lentelė. HBeAg serokonversijos dažniai (%) pagal HBV DNR sumažėjimą nuo buvusio prieš padedant tyrimą iki 12-osios savaitės Pegasys gydant vaikus

|                                 | HBeAg serokonversijos dažniai | Pagal HBV DNR (TV/ml) sumažėjimą nuo buvusio prieš padedant tyrimą iki 12-osios savaitės |                                       |  |
|---------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|
|                                 |                               | < 1 log <sub>10</sub> sumažėjimas  | 1 - < 2 log <sub>10</sub> sumažėjimas | <sup>3</sup> 2 log <sub>10</sub> sumažėjimas |
| <b>Visi genotipai (N = 101)</b> |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 26 iš 101 (25,7 %)            | 6 iš 44 (13,6 %)   | 5 iš 24 (20,8 %)                      | 15 iš 30 (50,0 %)                            |
| <b>Genotipas-A (N = 9)</b>      |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 3 iš 9 (33,3 %)               | 0 iš 6 (0,0 %)   | 2 iš 2 (100,0 %)                      | 1 iš 1 (100,0 %)                             |
| <b>Genotipas-B (N = 21)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 7 iš 21 (33,3 %)              | 1 iš 6 (16,7 %)  | 1 iš 5 (20,0 %)                       | 5 iš 10 (50,0 %)                             |
| <b>Genotipas-C (N = 34)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 13 iš 34 (38,2 %)             | 3 iš 10 (30,0 %)   | 2 iš 12 (16,7 %)                      | 8 iš 12 (66,7 %)                             |
| <b>Genotipas-D (N = 31)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 3 iš 31 (9,7 %)               | 2 iš 20 (10,0 %)   | 0 iš 5 (0,0 %)                        | 1 iš 5 (20,0 %)                              |

### Lėtinis hepatitas C

Tyrėjų remiamo CHIPS tyrimo (Lėtinio hepatito C tarptautinio pediatrijo tyrimo) metu 65 vaikai ir paaugliai (6-18 metų), infekuoti lėtinio hepatito C virusais, buvo gydyti Pegasys po 100 µg /m<sup>2</sup> į poodį kartą per savaitę ir ribavirinu po 15 mg/kg per parą 24 savaites (2 ir 3 genotipas) arba 48 savaites (visi kiti genotipai). Preliminarūs ir negausūs saugumo duomenys parodė, kad akivaizdaus nukrypimo nuo šio derinio žinomo saugumo profilio infekuotiems lėtinio HCV suaugusiesiems nėra, bet, svarbu, kad negauta pranešimų apie galimą poveikį augimui. Veiksmingumo rezultatai buvo panašūs į tuos, kurie nustatyti suaugusiesiems.

Klinikinio tyrimo NV17424 (PEDS-C) metu anksčiau negydyti vaikai nuo 5 iki 17 metų amžiaus (iš jų 55 % buvo jaunesni kaip 12 metų), sirgę kompensuotu LHC (HCV RNR buvo aptinkama), buvo 48 savaites gydomi Pegasys 180 µg /1,73 m<sup>2</sup> KPP vieną kartą per savaitę dozės ir ribavirino 15 mg/kg per parą dozės deriniu arba tik Pegasys. Pabaigus gydymą visi pacientai buvo stebimi dar 24 savaites.

Pradinis gydymas Pegasys ir ribavirino deriniu buvo taikytas iš viso 55 pacientams, iš jų mergaičių - 51 %, baltosios rasės – 82 %, o 82 % buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai šiems pacientams yra apibendrinti 25 lentelėje.

**25 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas NV17424 klinikinio tyrimo metu**

|                                    | <b>Pegasys<br/>180 µg x KPP/1,73 m<sup>2</sup> + ribavirino 15 mg/kg (N<br/>= 55)*</b> |
|------------------------------------|--|
| <b>Visi HCV genotipai**</b>        | 29 (53 %)  |
| <b>1-ojo genotipo HCV</b>          | 21 iš 45 (47 %)  |
| <b>2-ojo ir 3-ojo genotipo HCV</b> | 8 iš 10 (80 %)   |

\*Rezultatai rodo nebeaptinkamą HCV RNR kiekį, apibrėžiamą kaip HCV RNR kiekis, 24-ąją savaitę po gydymo mažesnis kaip 50 TV/ml, tiriant AMPLICOR HCV v2 testu.

\*\*Planinio gydymo trukmė buvo 48 savaitės, nepriklausomai nuo genotipo.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sušvirkštus į poodį vienkartinę 180 mikrogramų Pegasys dozę sveikiems žmonėms, praėjus 3 – 6 valandoms, peginterferono alfa-2a koncentraciją serume jau galima išmatuoti. Per 24 valandas koncentracija serume pasiekia apie 80 % didžiausios koncentracijos. Vykstant Pegasys rezorbcijai, didžiausia jo koncentracija serume susidaro praėjus 72-96 valandoms po injekcijos. Absoliutus Pegasys biologinis prieinamumas – 84 % – yra panašus kaip vartojant interferoną alfa-2a.

### Pasiskirstymas

Kaip matyti pagal pasiskirstymo tūrį ( $V_d$ ), kuris po intraveninės injekcijos žmonėms yra nuo 6 iki 14 litrų (nusistovėjus pastoviai vaisto koncentracijai), peginterferono alfa-2a daugiausia randama cirkuliuojančiame kraujyje ir tarpląsteliniam skystyje. Iš atliktų bandymų su žiurkėmis matyti, kad pagal masės balansą, pasiskirstymo audiniuose ir viso organizmo autoradioluminografinių tyrimų duomenis be didelės peginterferono alfa-2a koncentracijos kraujyje jo dar randama kepenyse, inkstuose ir kaulų čiulpuose.

### Biotransformacija

Pegasys metabolizmas pilnutinai neatskleistas; tačiau tyrimai su žiurkėmis rodo, kad daugiausia radioaktyviai žymėtų medžiagų pašalinama per inkstus.

### Eliminacija

Žmonėms sisteminis peginterferono alfa-2a klirensas yra apie 100 kartų mažesnis nei natūralaus interferono alfa-2a. Sušvirkštus į veną peginterferono alfa-2a sveikiems žmonėms galutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 60-80 valandų, palyginti su standartinio interferono 3-4 valandomis. Sušvirkštus vaisto į poodį pacientams, galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis – vidutiniškai 160 valandų (84–353 valandos). Galutinis pusinės eliminacijos periodas gali atspindėti ne tik junginio eliminaciją, bet gali taip pat priklausyti nuo ilgalaikės Pegasys rezorbcijos.

### Tiesinis/ netiesinis pobūdis

Po Pegasys kartotinio vartojimo kartą per savaitę pastebėta, kad ir sveikiems žmonėms, ir sergantiems lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C pacientams Pegasys organizme daugėja proporcingai dozei.

LHB arba LHC sirgusiems pacientams, vartojusiems peginterferoną alfa-2a vieną kartą per savaitę 6-8 savaites, jo koncentracija, palyginti su koncentracija po vienkartinės dozės, padidėja 2-3 kartus. Po 8 savaitų, vartojant vaisto kartą per savaitę, jis daugiau jau nebesikaupia. Po 48 savaitų gydymo nustatytas didžiausias santykis tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos – apie 1,5-2. Peginterferono alfa-2a koncentracijos serume išsilaiko visą vieną savaitę (168 valandas).

### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Klinikinio tyrimo metu buvo vertinti 50 lėtiniu hepatitu C sirgusių pacientų, kuriems dėl vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml / min) arba sunkaus (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml / min) inkstų funkcijos sutrikimo arba galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) buvo nuolat atliekama hemodializė (HD). Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą turėjusių pacientų, gydytų Pegasys 180 µg vieną kartą per savaitę doze, plazmoje susidariusi ekspozicija peginterferonu alfa-2a buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydytų Pegasys 180 µg vieną kartą per savaitę doze, plazmoje susidarė 60 % didesnė ekspozicija peginterferonu alfa-2a, negu pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, todėl Pegasys dozę, skiriamą sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, rekomenduojama sumažinti iki 135 µg vieną kartą per savaitę. 13 GSIL sirgusių pacientų, kuriems reikėjo nuolatinės HD, švirkščiant Pegasys 135 µg vieną kartą per savaitę, plazmoje susidarė 34 % mažesnė ekspozicija peginterferonu alfa-2a, nei pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Vis dėlto keletas nepriklausomų tyrimų įrodo, kad GSIL sergantiems pacientams 135 µg dozė yra saugi, veiksminga ir gerai toleruojama (žr. 4.2 skyrių).

### Lytis

Po vienkartinės Pegasys injekcijos į poodį jo farmakokinetika sveikų vyrų ir moterų organizme buvo panaši.

### Vaikų populiacija

Taikant populiacijos farmakokinetiką, Pegasys farmakokinetika yra apibūdinta LHB sirgusių vaikų organizme (YV25718), taip pat LHC sirgusių vaikų organizme (NR16141). Abiejų klinikinių tyrimų metu Pegasys menamasis klirensas ir menamasis pasiskirstymo tūris buvo tiesiškai susijęs su kūno dydžiu, t. y., arba KPP (NR16141), arba kūno mase (YV25718).

Klinikinio tyrimo YV25718 duomenimis, FK subtyrime dalyvavo 31 LHB sirgęs vaikas nuo 3 iki 17 metų amžiaus, kuriems Pegasys buvo skirtas pagal KPP kategorijas. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu, vidutinė ekspozicija (AUC) per dozavimo intervalą kiekvienoje KPP kategorijoje buvo panaši į tą, kuri stebėta suaugusiesiems vartojus 180 µg dozę.

Minėto klinikinio tyrimo NR16141 metu 14 lėtiniu hepatitu C sirgusių vaikų nuo 2 iki 8 metų amžiaus vartojo tokią Pegasys monoterapijos dozę: 180 µg x vaiko KPP/1,73 m<sup>2</sup>. Po šio tyrimo sudarytas FK modelis rodo KPP tiesinę įtaką menamam šio vaistinio preparato klirensui visose tirtose amžiaus grupėse. Taigi, kuo mažesnis vaiko KPP, tuo mažesnis šio vaistinio preparato klirensas ir didesnė ekspozicija. Manoma, kad vidutinė ekspozicija (AUC) tarp dozių yra nuo 25 % iki 70 % didesnė už stebėtą suaugusių pacientų, vartojusių stabilią 180 µg dozę, organizme.

### Senyvi pacientai

Vyresniems nei 62 metų žmonėms po vienkartinės 180 mikrogramų Pegasys injekcijos į poodį jo rezorbcija, palyginti su jaunų žmonių, vėlavo, bet truko ilgiau (vyresnių nei 62 metų žmonių  $t_{max}$  – 115 valandų, jaunų - 82 valandos). AUC šiek tiek padidėja (atitinkamai 1663 ir 1295 ng·h/ml), bet vyresnių nei 62 metų žmonių didžiausios koncentracijos buvo panašios (9,1 ir 10,3 ng/ml). Atsižvelgiant į ekspoziciją vaistui, farmakodinaminę reakciją ir toleravimą, senyviems pacientams Pegasys dozių mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Sveikų žmonių ir sergančių hepatitu B ar hepatitu C pacientų organizme Pegasys farmakokinetika buvo panaši. Pastebėta, kad sergančių ciroze (Child-Pugh A laipsnio) ir ciroze nesergančių pacientų ekspozicijos vaistui ir farmakokinetikos pobūdis buvo panašūs.

### Injekcijų vieta

Pegasys reikia švirkšti tik į pilvo ir šlaunų poodį, nes pagal AUC absorbuoto vaisto kiekis, kai švirkščijama į pilvo ir šlaunų poodį, būna apie 20-30 % didesnis. Tyrimų duomenimis, po Pegasys injekcijos į ranką ekspozicija jam, palyginti su injekcijomis į pilvo ir šlaunų sritis, buvo mažesnė.

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

Ikiklinikinių Pegasys toksiškumo tyrimų atlikimą ribojo interferonų rūšinis specifiškumas. Ūminio ir lėtinio toksiškumo tyrimai buvo atlikti su beždžionėmis pavianais; duomenys, gauti davus gyvūnams peginterferono, savo pobūdžiu nesiskyrė nuo duomenų, kai buvo duodama interferono alfa-2a.

Pegasys toksiškumas reprodukcijai netirtas. Pastebėta, kad kaip ir nuo kitų alfa interferonų po peginterferono alfa-2a injekcijų beždžionių patelėms pailgėjo menstruacijų trukmė. Gydant interferonu alfa-2a, Rhesus beždžionėms statistiškai patikimai padidėjo abortų dažnis. Nors jokio teratogeninio poveikio išnešiotiems jaunikliams nepastebėta, šalutinis poveikis žmonėms nėra paneigtas.

#### *Pegasys + ribavirinas*

Vartojamas kartu su ribavirinu, Pegasys nesukėlė kitokio naujo poveikio beždžionėms, nei atskirai vartojant bet kurią iš aktyvių medžiagų. Didžiausias nuo šio gydymo priklausantis pokytis – tai grįžtama lengva ar apysunkė anemija, sunkesnė nei sukeliama vartojant bet kurią vieną veikliąją medžiagą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Polisorbatas 80  
Benzilo alkoholis  
Natrio acetatas  
Acto rūgštis  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas  
4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

1 ml injekcinio tirpalo flakone (iš I tipo stiklo), kuris užkimštas kamščiu (iš butilkaučiuko). Pakuotėje yra 1 arba 4 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Injekcinis tirpalas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Prieš vartojimą jį reikia gerai apžiūrėti, ar nėra pašalinių dalelių, ar nepakito jo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas  
EU/1/02/221/003  
EU/1/02/221/004

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

Registravimo data 2002 m. birželio 20 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. birželio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Kiekviename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 90 mikrogramų peginterferono alfa-2a\*.

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Kiekviename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 135 mikrogramai peginterferono alfa-2a\*.

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Kiekviename švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a\*.

Šis stiprumas rodo, kiek interferono alfa-2a yra peginterferono alfa-2a sudėtyje, neatsižvelgiant į prijungtąją dalį.

\*Veiklioji medžiaga, peginterferonas alfa-2a, yra baltymas interferonas alfa-2a, gaminamas naudojant *Escherichia coli* pagal rekombinacinės DNR technologiją, ir kovalentiniu ryšiu su juo sujungtas bis-[monometoksipolietileno glikolis].

Šio vaistinio preparato stiprumo negalima lyginti nė su vienu kitų pegiliuotų ar nepegiliuotų tos pačios vaistų klasės baltymų stiprumu. Daugiau informacijos žiūrėti 5.1 skyriuje.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas  
Benzilo alkoholis (10 mg/ 1 ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Lėtinis hepatitas B

##### *Suaugę pacientai*

Pegasys skiriamas turinčių teigiamą ar neigiamą hepatito B viruso e (angl. *envelope*) antigeno (HBeAg) rodmenį suaugusių pacientų lėtiniam hepatitui B (LHB) gydyti, kai kepenų veikla kompensuota, yra virusų replikacijos požymių, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, taip pat histologiškai patvirtintas kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### *3 metų ir vyresni vaikai*

Pegasys skiriamas 3 metų amžiaus ir vyresniems vaikams, kuriems nėra kepenų cirozės, teigiamą antigeno HBeAg rodmenį turinčiam LHB gydyti, kai yra viruso replikacijos įrodymų ir serume yra nuolat padidėjęs ALT aktyvumas. Apie sprendimo pradėti gydyti vaiką priėmimą aprašyta 4.2, 4.4 ir 5.1 skyriuose.

### Lėtinis hepatitas C

#### *Suaugę pacientai*

Pegasys kartu su kitais vaistiniais preparatais skirtas lėtiniam hepatitui C (toliau - LHC) gydyti pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Apie hepatito C viruso (HCV) genotipo specifinį aktyvumą skaitykite 4.2 ir 5.1 skyriuose.

### *5 metų ir vyresni vaikai*

Pegasys kartu su ribavirinu skirtas gydyti anksčiau dar negydytus LHC sergančius 5 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, kurių serume yra nustatyta HCV RNR.

Sprendžiant, ar pradėti gydymą vaikystėje, yra svarbu turėti omenyje sudėtinio gydymo sukeltą augimo sulėtėjimą. Augimo sulėtėjimo grįžtamumas yra abejotinas. Kiekvienu konkrečiu atveju dėl gydymo reikia priimti individualų sprendimą (žr. 4.4 skyrių).

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą pradėti gali tik sergančių hepatitu B arba hepatitu C pacientų gydymo patirties turintis gydytojas.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, preparato charakteristikų santraukas (PCS). Monoterapija gydant hepatitą C gali būti svarstoma tik tada, kai yra kontraindikacijų gydymui kitais vaistiniais preparatais.

### Dozavimas

#### *Lėtinis hepatitas B – suaugę pacientai*

Teigiamą ar neigiamą HBeAg rodmenį turinčiam LHB gydyti rekomenduojama Pegasys dozė bei gydymo trukmė – 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę 48 savaites. Informaciją apie atsako į taikomą gydymą nuspėjamumo rodmenis rasite 5.1 skyriuje.

#### *Lėtinis hepatitas C*

##### *Dar negydyti suaugę pacientai*

Rekomenduojama Pegasys dozė – 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę, kartu su geriamuoju ribavirinu arba be jo (monoterapija).

Vartojamo kartu su Pegasys ribavirino dozė nurodyta 1 lentelėje. Ribavirino dozę reikia išgerti valgant.

##### *Gydymo trukmė – gydant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, deriniu*

Kai LHC gydymui Pegasys skiriamas kartu su ribavirinu, gydymo trukmė priklauso nuo virusų genotipo. Pacientus, kurie infekuoti genotipo 1 HCV ir kuriems 4-ąją savaitę HCV RNR aptinkama, neatsižvelgiant į prieš gydymą buvusį viremijos laipsnį, reikia gydyti 48 savaites.



Apie 24 savaičių gydymą gali būti svarstoma, kai pacientai infekuoti

- 1-ojo genotipo virusu ir prieš pradėdant gydymą turi neryškią viremiją (NRV) (£ 800 000 TV/ml) arba
- 4-ojo genotipo virusu.

ir pacientų HCV RNR rodmuo 4-ąją savaitę tampa neigiamas bei toks išlieka iki 24-osios savaitės. Tačiau bendras 24 savaites trunkantis gydymas, palyginti su 48 savaičių gydymu, gali būti susijęs su didesne atkryčio rizika (žr. 5.1 skyrių). Kada sprendžiama apie šių pacientų gydymo trukmę, turi būti atsižvelgiama į kombinuoto gydymo toleravimą ir papildomus prognozės veiksnius, pvz., fibrozės laipsnį. Gydymo trumpinimą infekuotiems 1-ojo genotipo virusu pacientams, kurių pradinė ryški viremija (RV) (> 800 000 TV/ml) ir kurių HCV RNR tampa neigiama 4-ąją savaitę bei HCV RNR išlieka neigiama 24-ąją savaitę, reikia apsvaistyti net dar atsargiau, kadangi turimi negausūs duomenys leidžia manyti, kad tai gali labai neigiamai paveikti ilgalaikę virusologinę reakciją.

2-ojo arba 3-iojo genotipo HCV infekuotus pacientus, kuriems 4-ąją savaitę HCV RNR aptinkama, neatsižvelgiant į prieš gydymą buvusią viremiją, reikia gydyti 24 savaites. Apie vien tik 16 savaičių trukmės gydymą gali būti svarstoma, kai parinktiems pacientams, infekuotiems 2-ojo arba 3-iojo genotipo virusais, yra pradinė NRV (£ 800 000 TV/ml) ir HCV rodmuo 4 gydymo savaitę tampa neigiamas ir išlieka neigiamas 16 savaitę. Apskritai, su 16 savaičių gydymu, palyginti su 24 savaičių gydymu, gali būti susijusi mažesnė atsako tikimybė ir didesnė atkryčio rizika (žr. 5.1 skyrių). Kai svarstoma apie šių pacientų kitokį nei standartinį 24 savaičių trukmės gydymą, turi būti atsižvelgiama į kombinuoto gydymo toleravimą ir esamus papildomus klinikinius arba prognozės veiksnius, pvz., fibrozės laipsnį. Gydymo trumpinimą genotipo 2 arba 3 virusais infekuotiems pacientams, kurių pradinė RV (> 800 000 TV/ml), ir kurių HCV rodmuo tampa neigiamas 4 savaitę, reikia apsvaistyti dar atsargiau, nes tai gali labai neigiamai paveikti ilgalaikę virusologinę reakciją (žr. 1 lentelę).

Duomenų apie pacientus, infekuotus 5-ojo ar 6-ojo genotipų virusais, yra mažai; todėl juos rekomenduojama gydyti derinant su 1000/1200 mg ribavirino 48 savaites.

#### 1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos gydant vaistų deriniu lėtiniu hepatitu C sergančius suaugusius pacientus

| Genotipas                       | Pegasys dozė   | Ribavirino dozė                       | Gydymo trukmė                      |
|---------------------------------|----------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Genotipas 1, NRV ir GVA*        | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br>³ 75 kg = 1200 mg | 24 savaitės arba<br>48 savaitės    |
| Genotipas 1, RV ir GVA*         | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br>³ 75kg = 1200 mg  | 48 savaitės                        |
| Genotipas 4 ir GVA*             | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br>³ 75 kg = 1200 mg | 24 savaitės arba<br>48 savaitės    |
| Genotipas 1 arba 4, GVA nėra*   | 180 mikrogramų | <75 kg = 1000 mg<br>³ 75 kg = 1200 mg | 48 savaitės                        |
| Genotipas 2 arba 3, GVA nėra**  | 180 mikrogramų | 800 mg                                | 24 savaitės                        |
| Genotipas 2 arba 3 NRV ir GVA** | 180 mikrogramų | 800 mg <sup>(a)</sup>                 | 16 <sup>(a)</sup> arba 24 savaitės |
| Genotipas 2 arba 3 RV ir GVA**  | 180 mikrogramų | 800 mg                                | 24 savaitės                        |

\*GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę ir HCV RNR neaptinkama 24-ąją savaitę;

\*\*GVA= greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

NRV = ≤ 800 000 TV/ml; RV = > 800 000 TV/ml.

<sup>(a)</sup> Šiuo metu nėra aišku, ar aukštesnė ribavirino dozė (1000/1200 mg/d pagal kūno svorį) lemia didesnę IVR dažnį, nei sutrumpintas iki 16 savaičių gydymas 800 mg/d doze.

Sutrumpinto pradinio 16 savaičių vietoj 24 savaičių gydymo galutinis klinikinis poveikis, atsižvelgiant į nereaguojančių ir recidyvuojančių pacientų pakartotinį gydymą, nežinomas.

Rekomenduojama Pegasys monoterapijos trukmė – 48 savaitės.

### Jau gydyti suaugę pacientai

Rekomenduojama Pegasys dozė skiriant kartu su ribavirinu – 180 µg kartą per savaitę į poodį.

Pacientams, kurių kūno svoris < 75 kg ir <sup>3</sup> 75 kg, per parą skiriama atitinkamai 1000 mg ir 1200 mg ribavirino, nepriklausomai nuo viruso genotipo.

Pacientų, kuriems 12 savaitę virusų aptinkama, gydymą reikia nutraukti. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė – 48 savaitės. Jeigu svarstoma, kaip gydyti pacientus, infekuotus genotipo 1 virusais ir nereagavusius į ankstesnį gydymą peginterferonu ir ribavirinu, rekomenduojama 72 savaičių bendra gydymo trukmė (žr. 5.1 skyrių).

### ŽIV ir HCV koinfekuoti suaugę pacientai

Rekomenduojama Pegasys dozė monoterapijos atveju arba derinant jį su ribavirinu yra

180 mikrogramų į poodį kartą per savaitę 48 savaites. Genotipo 1 HCV infekuotiems pacientams, kurių kūno svoris < 75 kg ir <sup>3</sup> 75 kg, per parą skiriama atitinkamai 1000 mg ir 1200 mg ribavirino.

Kitais nei genotipo 1 HCV infekuotiems pacientams per parą skiriama 800 mg ribavirino. Trumpiau nei 48 savaites trunkantis gydymas iširtas nepakankamai.

### Gydymo trukmė, kai Pegasys skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, preparato charakteristikų santraukas (PCS).

### Reagavimo ir nereagavimo nuspėjamumas skiriant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, derinį anksčiau negydytų pacientų gydymui

Ankstyvoji virusologinė reakcija, kuri apibūdinama kaip būklė, kai po 12 savaičių gydymo viremija (virusų kopijų skaičius) sumažėja 2 log arba HCV RNR nebeaptinkama, rodo, kad galima prognozuoti ilgalaikę reakciją (žr. 2 ir 13 lenteles).

### **2 lentelė. Prognozė lėtiniu hepatitu Csergantiems pacientams pagal virusologinį atsaką 12-ąją gydymo savaitę, kai vartojamos rekomenduojamos Pegasys kombinuoto gydymo dozės**

| Genotipas                 | Neigiama                      |                           |                         | Teigiama                    |                    |                          |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|
|                           | Po 12 savaičių reakcijos nėra | Ilgalaikės reakcijos nėra | Prognozė                | Po 12 savaičių reakcija yra | Ilgalaikė reakcija | Prognozė                 |
| Genotipas 1 (N = 569)     | 102                           | 97                        | <b>95 %</b><br>(97/102) | 467                         | 271                | <b>58 %</b><br>(271/467) |
| Genotipas 2 ir 3 (N = 96) | 3                             | 3                         | <b>100 %</b><br>3/3     | 93                          | 81                 | <b>87 %</b><br>(81/93)   |

Pacientams, kuriems taikyta Pegasys monoterapija, neigiama ilgalaikės reakcijos prognozė buvo 98 %.

Panaši neigiama prognozė nustatyta ŽIV ir HCV koinfekuotiems pacientams, gydytiems vien Pegasys (monoterapija) ar jo ir ribavirino deriniu (atitinkamai: 100 % - 130/130 ar 98 % - 83/85). ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, užsikrėtusiems genotipo 1 ir genotipo 2/3 virusais, taikant kombinuotą gydymą teigiamai vertinama prognozė nustatyta 45 % (50/110) ir 70 % (59/84).

### Reagavimo ir nereagavimo nuspėjamumas, skiriant dviejų vaistinių preparatų, Pegasys ir ribavirino, derinį jau gydytų pacientų gydymui

Įrodyta, kad virusų nuslopinimas 12-ąją savaitę (HCV RNR neaptinkama daugiau kaip 50 TV/ml) pakartotinai gydant 48 arba 72 savaites į ankstesnį gydymą nereagavusius pacientus, prognozuoja ilgalaikę virusologinę reakciją. Jeigu, gydant 48 ar 72 savaites, 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas nepasiektas, tikimybė, kad nebus ilgalaikės virusologinės reakcijos, atitinkamai buvo 96 % (363 iš 380)

ir 96 % (324 iš 339). Jeigu, gydant 48 arba 72 savaites, 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas, ilgalaikės virusologinės reakcijos tikimybė atitinkamai buvo 35 % (20 iš 57) ir 57 % (57 iš 100).

*Dozės keitimas, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas, suaugusiems pacientams*

**Bendrosios nuorodos**

Kai dozę reikia keisti dėl apysunkių ar sunkių nepageidaujamų reakcijų (klinikinių ir/ar nustatomų laboratoriskai), suaugusiems pacientams iš pradžių paprastai pakanka dozę sumažinti iki 135 mikrogramų. Kartais dozę būtina sumažinti iki 90 mikrogramų ar 45 mikrogramų. Kai nepageidaujamos reakcijos susilpnėja, galima apsvarstyti, ar dozę padidinti šiek tiek, ar didinti iki pradinės (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

**Hematologinės reakcijos (žr. taip pat 3 lentelę)**

Jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) yra nuo 500 iki 750 ląstelių / mm<sup>3</sup>, suaugusiems pacientams dozę patartina mažinti. Pacientus, kurių ANS yra mažesnis kaip 500 ląstelių / mm<sup>3</sup>, gydyti reikia liautis, kol ANS padidės iki > 1000 ląstelių / mm<sup>3</sup>. Vėl pradėjus gydyti iš pradžių reikia skirti 90 mikrogramų Pegasys ir nuolat tirti neutrofilų skaičių.

Jeigu trombocitų skaičius yra nuo 25 000 iki 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>, dozę patartina sumažinti iki 90 mikrogramų. Gydymą nutraukti rekomenduojama tuomet, kai trombocitų sumažėja iki < 25000 ląstelių / mm<sup>3</sup>.

Specifinės gydymo režimo rekomendacijos, kai suaugusiam pacientui staiga atsiranda anemija, yra šios: ribavirino dozę reikia sumažinti iki 600 miligramų per parą (200 miligramų rytą ir 400 miligramų vakare), jei atsiranda bet kuris šių reiškinių: (1) pacientui, nesergančiam sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobinas sumažėja iki < 10 g/dl ir <sup>3</sup> 8,5 g/dl ar (2) pacientui, sergančiam stabilia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, per bet kurias 4 gydymo savaites hemoglobinas mažėja po <sup>3</sup> 2 g/dl. Vėl skirti pradinę dozę nepatartina. Ribaviriną skirti reikia liautis, jei atsiranda bet kuris šių reiškinių: 1) pacientui, nesergančiam sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobinas krenta ir laikosi < 8,5 g/dl; 2) pacientui, sergančiam stabilia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, hemoglobino lieka < 12 g/dl, nežiūrint to, kad 4 savaites dozė sumažinta. Jei nukrypimas nuo normos išnyksta, gydytojo nuožiūra ribaviriną galima vėl pradėti vartoti po 600 miligramų per parą, vėliau paros dozę didinti iki 800 miligramų. Pradinę dozę skirti nepatartina.

**3 lentelė. Dozės tikslinimas suaugusiems pacientams, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas (daugiau gairių taip pat rasite tekste aukščiau)**

|  | Sumažinti ribavirino dozę iki 600 mg                 | Nebesikti ribavirino                               | Sumažinti Pegasys dozę iki 135/90/45 mikrogramų    | Nebesikti Pegasys                | Nebesikti šių vaistų derinio        |
|--|--|--|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Absoliutus neutrofilų skaičius               |  |  | Nuo 500 iki < 750 ląstelių / mm <sup>3</sup>       | < 500 ląstelių / mm <sup>3</sup> |                                     |
| Trombocitų skaičius                          |  |  | Nuo 25 000 iki < 50 000 ląstelių / mm <sup>3</sup> |                                  | < 25 000 ląstelių / mm <sup>3</sup> |
| Hemoglobinas - nesergant širdies liga        | < 10 g/dl ir <sup>3</sup> 8,5 g/dl                   | < 8,5 g/dl   |  |                                  |                                     |
| Hemoglobinas - sergant stabilia širdies liga | mažėja <sup>3</sup> 2 g/dl per bet kurias 4 savaites | < 12 g/dl nežiūrint, kad 4 savaitės dozė sumažinta |  |                                  |                                     |

Kai ribavirinas netoleruojamas, toliau gydoma vien Pegasys (monoterapija).

### Kepenų veikla

Sergantiems LHC dažnai pasitaiko kepenų funkcijos tyrimų rodmenų svyravimai. Pegasys gydytiems pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems buvo virusologinis atsakas, palyginti su išėjiniu jos dydžiu (ID), suaktyvėja ALT (GPT).

Klinikinių LHC tyrimų su suaugusiais pacientais metu atskiri ALT suaktyvėjimai ( $^3$  10 x viršutinės normos ribos (VNR), ar  $^3$  2 x ID pacientams, kurių ALT išėjinis dydis  $^3$  10 x VNR), išnykstantys be dozės keitimo, pastebėti 8 pacientams iš 451 paciento, gydyto vaistų deriniu. Jei ALT aktyvumas didėja toliau ar atkakliai laikosi, dozę reikia mažinti iš pradžių iki 135 mikrogramų. Kai pakilęs ALT aktyvumas toliau didėja, nežiūrint to, kad dozė sumažinta, ar yra lydimas padidėjusios bilirubino koncentracijos ar akivaizdaus kepenų funkcijos nepakankamumo požymių, gydyti reikia liautis (žr. 4.4 skyrių).

Sergantiems LHB pacientams neretai atsiranda trumpalaikių staigių ALT aktyvumo padidėjimų, kuomet ALT rodmuo kartais esti 10 x VNR; tai galbūt atspindi imuninį klirensą. Jeigu ALT aktyvumas > 10 x VNR, paprastai pradėti skirti preparato negalima. Svarstyti, ar ALT aktyvumo padidėjimų laikotarpiu tęsti gydymą, dažniau tiriant kepenų funkciją. Jeigu Pegasys dozė sumažinama arba vaisto vartoti liaujamasi, vėl pradėti gydyti galima tik tuomet, kai ALT suaktyvėjimas praeina (žr. 4.4 skyrių).

### Ypatingos pacientų populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Pradedant skirti Pegasys senyviems pacientams gydyti, rekomenduojamos 180 mikrogramų dozės kartą per savaitę keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama skirti sumažintą dozę - 135 mikrogramus vieną kartą per savaitę (žr. 5.2 skyrių). Neatsižvelgiant į pradinę dozę ar inkstų funkcijos pablogėjimo laipsnį, pacientai turėtų būti nuolat stebimi ir, jei gydymo metu atsiranda nepageidaujamų reakcijų, Pegasys dozę reikia atitinkamai mažinti.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Nustatyta, kad kompensuota (pvz., Child-Pugh A laipsnio) ciroze sergantiems pacientams Pegasys yra veiksmingas ir saugus. Ar galima vartoti Pegasys sergantiems dekompensuota ciroze (pvz., Child-Pugh B ar C laipsnio, ar esant kraujavimui iš stemplės veninių mazgų), nenustatyta (žr. 4.3 skyrių).

Pagal Child-Pugh klasifikaciją pacientai skirstomi į A, B ir C grupes arba “lengvo”, “vidutinio sunkumo” ir “sunkaus” laipsnio; tai atitinka 5-6, 7-9 ir 10-15 balų.

## Modifikuotas įvertinimas

| Vertinama                               | Sutrikimo laipsnis | Balai |
|---|--------------------|-------|
| Encefalopatija                          | Nėra jokio         | 1     |
|   | 1-2 laipsnio       | 2     |
|   | 3-4 laipsnio*      | 3     |
| Ascitas                                 | Nėra               | 1     |
|   | Neryškus           | 2     |
|   | Vidutinis          | 3     |
| S-bilirubinas (mg/dl)                   | <2                 | 1     |
|   | 2,0-3              | 2     |
|   | >3                 | 3     |
| SI vienetai = mkmol/l                   | <34                | 1     |
|   | 34-51              | 2     |
|   | >51                | 3     |
| S-Albuminas (g/dl)                      | >3,5               | 1     |
|   | 3,5-2,8            | 2     |
|   | <2,8               | 3     |
| INR (tarptautinis sunormintas santykis) | <1,7               | 1     |
|   | 1,7-2,3            | 2     |
|   | >2,3               | 3     |

\* Laipsnis pagal *Trey, Burns ir Saunders* (1966).

## Vaikų populiacija

Naujagimiams ir vaikams iki 3 metų Pegasys skirti draudžiama dėl jo sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriuos pradeda gydyti jiems dar nesulaukus 18-ojo gimtadienio, visą gydymo kursą reikia išlaikyti vaikams nustatytą dozavimą.

Pegasys dozavimas vaikams yra pagrįstas kūno paviršiaus plotu (KPP). Norint apskaičiuoti KPP, rekomenduojama naudoti Mosteller'io lygtį:

$$KPP (m^2) = \sqrt{\frac{\text{ūgis (cm)} \times \text{masė (kg)}}{3600}}$$

LHB sergančių pacientų rekomenduojamoji gydymo trukmė yra 48 savaitės.

Prieš pradėdant LHB gydymą, reikia dokumentuoti nuolat padidėjusią ALT koncentraciją kraujo serume. Pacientų, kurių ALT koncentracijos padidėjimas prieš pradėdant tyrimą buvo minimalus arba jo nebuvo, atsako į gydymą dažnis buvo mažesnis (žr. 5.1 skyrių).

LHC sergančių vaikų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu trukmė priklauso nuo viruso genotipo. 2 arba 3 genotipo virusu užsikrėtusius pacientus reikia gydyti 24 savaites, tuo tarpu užsikrėtusius bet kurio kito genotipo virusu pacientus reikia gydyti 48 savaites. Pacientų, kurių organizme vis dar aptinkama HCV RNR, nepaisant pradinių 24 gydymo savaičių, gydymą reikia nutraukti, nes vargu ar toliau gydomi jie sugebės pasiekti tvarų virusologinį atsaką.

Teigiamą HBeAg rodmenį turinčiu LHB sergantiems nuo 3 iki 17 metų vaikams ir paaugliams, kurių KPP didesnis negu 0,54 m<sup>2</sup>, ir nuo 5 iki 17 metų vaikams ir paaugliams, kurių KPP didesnis negu 0,71 m<sup>2</sup>, rekomenduojamos Pegasys dozės yra pateiktos 4 lentelėje.

**4 lentelė. Pegasys dozavimo rekomendacijos lėtiniu hepatitu B ir lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams**

| Kūno paviršiaus ploto (KPP) ribos (m <sup>2</sup> ) |             | Savaitės dozė (µg) |
|---|-------------|--------------------|
| LHC   | LHB         |                    |
| 0,71 – 0,74   | 0,54 – 0,74 | 65                 |
| 0,75 – 1,08   |             | 90                 |
| 1,09 – 1,51   |             | 135                |
| > 1,51  |             | 180                |

Prieš svarstant, ar nevertėtų dozės praleisti ar gydymą visai nutraukti, remiantis toksiniu poveikiu (žr. 5 lentelę) LHB ar LHC sergantiems vaikams galima dozę koreguoti trimis lygiais.

**5 lentelė. Pegasys dozės lėtiniu hepatitu C arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams koregavimo rekomendacijos**

| Pradinė dozė (µg) | 1-asis sumažintos dozės lygis (µg) | 2-asis sumažintos dozės lygis (µg) | 3-asis sumažintos dozės lygis (µg) |
|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 65                | 45                                 | 30                                 | 20                                 |
| 90                | 65                                 | 45                                 | 20                                 |
| 135               | 90                                 | 65                                 | 30                                 |
| 180               | 135                                | 90                                 | 45                                 |

Pegasys dozės keitimo dėl toksinio poveikio rekomendacijos LHB ir LHC sergančių vaikų populiacijai yra išdėstytos 6 lentelėje.

**6 lentelė. Pegasys dozės lėtiniu hepatitu B ar lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams koregavimo dėl toksinio poveikio rekomendacijos**

| Toksinis poveikis                               | Pegasys dozės koregavimas   |
|---|---|
| Neutropenija                                    | Nuo 500 iki < 750 ląstelių / mm <sup>3</sup> : nedelsiant sumažinti dozę iki 1-ojo lygio.<br>Nuo 250 iki < 500 ląstelių / mm <sup>3</sup> : visai nevartoti kol atsiras ≥ 1000 ląstelių / mm <sup>3</sup> , tada pratęsti gydymą 2-ojo lygio sumažinta doze ir stebėti.<br>< 250 ląstelių/mm <sup>3</sup> (arba pasireiškia febrilinė neutropenija): gydymą nutraukite. |
| Trombocitopenija                                | Nuo 25 000 iki < 50 000 trombocitų / mm <sup>3</sup> : sumažinkite dozę iki 2-ojo lygio.<br>Mažiau kaip 25 000 trombocitų / mm <sup>3</sup> : gydymą nutraukite.  |
| Padidėjęs alanino transaminazės (ALT) aktyvumas | Nuolatinis ar kylantis padidėjimas 5 ir daugiau, bet mažiau kaip 10 kartų nei VNR – dozę sumažinkite iki 1-ojo koreguotos dozės lygio ir stebėkite kas savaitę ALT aktyvumą, norint žinoti, ar jis išlieka stabilus, ar mažėja.<br>Jeigu ALT kiekis nuolat yra padidėjęs 10 ir daugiau kartų nei VNR, gydymą nutraukite.  |

*Dozės vaikams koregavimas, kai taikant biterapiją gydoma Pegasys ir ribavirinu*

LHC sergantiems vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 17 metų amžiaus rekomenduojama ribavirino dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno masę, o tikslinė dozė yra 15 mg/kg per parą, padalinant ją į dvi dalis. 23 kg ar daugiau sveriantiems vaikams ir paaugliams dozavimo tvarkaraštis, skiriant 200 mg ribavirino tabletes, yra pateiktas 7 lentelėje. Pacientams ir jų slaugytojams 200 mg tabletes laužyti draudžiama.

**7 lentelė. Ribavirino dozavimo rekomendacijos lėtiniu hepatitu C sergantiems nuo 5 iki 17 metų amžiaus vaikams**

| Kūno masė kg (svarais) | Ribavirino paros dozė (apie 15 mg/kg per parą) | Ribavirino tablečių skaičius                           |
|------------------------|--|--|
| 23 – 33 (51-73)        | 400 mg per parą                                | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare   |
| 34 – 46 (75-101)       | 600 mg per parą                                | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare  |
| 47 – 59 (103-131)      | 800 mg per parą                                | 2 x 200 mg tabletės ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |
| 60 – 74 (132-163)      | 1000 mg per parą                               | 2 x 200 mg tabletės ryte<br>3 x 200 mg tabletės vakare |
| ≥ 75 (> 165)           | 1200 mg per parą                               | 3 x 200 mg tabletės ryte<br>3 x 200 mg tabletės vakare |

Yra svarbu pažymėti, kad niekada negalima gydyti vienu ribavirinu. Nebent būtų nurodyta kitaip, koreguojant bet kokius kitus toksinius poveikius reikia vadovautis suaugusiems pacientams skirtomis rekomendacijomis.

Su gydymu ribavirinu susiję toksiniai poveikiai vaikams, tokie kaip skubaus gydymo reikalaujanti anemija, turi būti valdomi mažinant visą dozę. Dozės mažinimo lygmenys yra išdėstyti 8 lentelėje.

**8 lentelė. Ribavirino dozės lėtiniu hepatitu C sergantiems vaikams koregavimo rekomendacijos**

| Visa dozė (apie 15 mg/kg per parą) | Vieno etapo dozės koregavimo schema (apie 7,5 mg/kg per parą) | Ribavirino tablečių skaičius                          |
|------------------------------------|---|---|
| 400 mg per parą                    | 200 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte                               |
| 600 mg per parą                    | 400 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare  |
| 800 mg per parą                    | 400 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>1 x 200 mg tabletė vakare  |
| 1000 mg per parą                   | 600 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |
| 1200 mg per parą                   | 600 mg per parą   | 1 x 200 mg tabletė ryte<br>2 x 200 mg tabletės vakare |

LHC sergančių vaikų nuo 3 iki 5 metų amžiaus arba kuriems ankstesnis gydymas buvo nepakankamas gydymo Pegasys patirties yra nedaug. Apie vaikus, koinfekuotus HCV ir ŽIV, bei kurių inkstai yra pažeisti, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pegasys turi būti švirškčiamas po pilvo arba šlaunies oda. Klinikinių tyrimų metu Pegasys sušvirškštus į ranką, ekspozicija Pegasys buvo mažesnė (žr. 5.2 skyrių).

Pegasys yra sukurtas taip, kad jį susišvirškštų pacientas ar jo globėjas. Kiekvienas švirškštus yra skirtas tik vienam asmeniui ir yra vienkartinio vartojimo.

Šį vaistinį preparatą švirškšiantiems ne sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama išklaudyti atitinkamus mokymus. Pacientas privalo kruopščiai laikytis dėžutėje esančiame pakuotės lapelyje išdėstytų nurodymų.

**4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, alfa interferonams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;

- Autoimuninis hepatitas;
- Sunkiai sutrikusi kepenų funkcija ar dekompenzuota kepenų cirozė;
- Buvusi sunki širdies liga, įskaitant ir nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą per paskutiniuosius šešis mėnesius (žr. 4.4 skyrių);
- ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai, sergantys kepenų ciroze ir kurių kepenų funkcija pagal Child-Pugh klasifikaciją <sup>3</sup> 6 balai, išskyrus tik jei yra netiesioginė hiperbilirubinemija, kurią sukėlė vaistiniai preparatai, tokie kaip atazanaviras ir indinaviras;
- Vartoti kartu su telbivudinu (žr. 4.5 skyrių);
- Naujagimiams ir jaunesniems nei 3 metų vaikams – dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio (apie benzilo alkoholį žr. 4.4 skyriuje);
- Vaikams, kurie serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, ypač sunkia depresija, turėjo minčių apie savižudybę ar bandė žudytis.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS).** Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems Pegasys preparatu ir net nutraukus jų gydymą, dažniausiai per 6 mėnesių stebėjimo periodą, atsirado sunkus poveikis CNS, ypač depresija, minčių apie savižudybę ir bandymas žudytis. Vartojant alfa interferonus pastebėtas kitas poveikis CNS, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus žmones, pavyzdžiui, ketinimą žudyti), bipolinius sutrikimus, maniją, konfūziją ir psichinės būklės pokyčius. Visi pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi, ar neatsiras psichikos sutrikimų požymių arba simptomų. Jeigu atsiranda psichikos sutrikimų simptomų, vaistinį preparatą skyres gydytojas privalo prisiminti šio nepageidaujamo poveikio rimtumą ir apsvarstyti adekvataus gydymo reikalingumą. Jeigu psichikos sutrikimo simptomai išlieka arba stiprėja, arba nustatoma, kad yra minčių apie savižudybę, rekomenduojama gydymą Pegasys preparatu nutraukti, pacientą stebėti ir taikyti tinkamą psichiatrinę pagalbą.

*Pacientai, kurie serga arba sirgo sunkia psichikos liga.* Jeigu nusprendžiama, kad Pegasys preparatu būtina gydyti pacientus, kurie serga arba sirgo sunkia psichikos liga, gydyti turi būti pradama tik garantavus tinkamą šios psichikos ligos individualią diagnostinę ir terapinę priežiūrą. Pegasys vartoti vaikams ir paaugliams, kurie serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, negalima (žr. 4.3 skyrių).

*Psichoaktyvias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.* HCV infekuotiems ir psichoaktyvių medžiagų (alkoholio, kanapių ir pan.) vartojimo sutrikimų turintiems pacientams gydymo alfa interferonu metu yra didesnė psichikos sutrikimų atsiradimo arba jau esamų psichikos sutrikimų paūmėjimo rizika. Jeigu gydymas alfa interferonu tokiems pacientams yra būtinas, tai prieš pradėdant gydymą reikia atidžiai įvertinti gretutinių psichikos ligų ir galimą psichoaktyvių medžiagų vartojimo buvimą bei tai tinkamai gydyti ar valdyti. Jeigu būtina, reikia apsvarstyti, ar neturėtų tokį pacientą įvertinti, gydyti ir stebėti įvairių specialybių gydytojų komanda, įskaitant psichikos sveikatos priežiūros ar priklausomybės ligų specialistą. Pacientus būtina atidžiai stebėti gydymo metu ir netgi nutraukus gydymą. Psichikos sutrikimų ar psichoaktyvių medžiagų vartojimo atsinaujinimo arba progresavimo atvejais rekomenduojama ankstyvoji intervencija.

#### **Augimas ir vystymasis (vaikai ir paaugliai)**

Nuo 3 iki 17 metų amžiaus LHC sergančių pacientų iki 48 savaites trunkančio gydymo vienu Pegasys arba kartu su ribavirinu metu kūno masės sumažėjimas ir augimo sulėtėjimas buvo dažni (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Tikėtina gydymo nauda turi būti kruopščiai ir individualiai palyginta su saugumo radiniais, stebėtais klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Yra svarbu apsvarstyti, kad gydymas Pegasys kartu su ribavirinu arba be jo sukėlė auginimo sulėtėjimą gydymo metu, kurio grįžtamumas yra neaiškus.



Augimo sulėtėjimo pavojus turi būti palygintas su vaiko ligos charakteristikomis, tokiomis kaip ligos progresavimo įrodymai (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, galinčios neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip koinfekcija ŽIV), taip pat atsako prognostiniai faktoriai (HBV infekcijos atveju daugiausia HBV genotipas ir ALT aktyvumas; HCV infekcijos atveju daugiausia HCV genotipas ir HCV RNR rodmuo) (žr. 5.1 skyrių).

Norint sumažinti augimo sulėtėjimo pavojų, kai tik įmanoma, vaiką reikia gydyti po augimo spurto lytinio brendimo metu. Duomenų apie ilgalaikius poveikius lytiniam brendimui nėra.

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą turi būti aiškiai įrašytas paskirtojo preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

#### Laboratoriniai tyrimai prieš gydymą ir jo metu

Prieš pradėdant skirti Pegasys, patartina visiems pacientams atlikti standartinius kraujo ir biocheminius laboratorinius tyrimus.

Kaip išėtiniai dydžiai, tinkantys pradėti gydymą, galėtų būti šie:

- Trombocitų skaičius  $^3$  90 000 ląstelių /  $\text{mm}^3$
- ANS  $^3$  1500 ląstelių /  $\text{mm}^3$
- Adekvačiai kontroliuojama skydliaukės funkcija (TSH ir  $T_4$ )

Kraujo tyrimus reikia kartoti po 2 ir 4 savaičių, biocheminius tyrimus daryti kas 4 savaites. Gydymo metu reikėtų periodiškai atlikti papildomus tyrimus (įskaitant gliukozės kiekio kraujyje stebėseną).

Klinikinių tyrimų metu su Pegasys vartojimu buvo susijęs ir bendrojo baltųjų kraujo kūnelių (BKK) skaičiaus, ir ANS mažėjimas, kuris dažniausiai prasideda per 2 pirmąsias gydymo savaites (žr. 4.8 skyrių). Po 8 gydymo savaičių šis mažėjimas progresavo retai. Sumažinus dozę ar nustojus gydyti šiuo vaistu, sumažėjęs ANS pradėjo atsistatyti (žr. 4.2 skyrių), daugumai pacientų per 8 savaites pasiekdamas normos ribas, ir maždaug per 16 savaičių visų pacientų ANS buvo toks pat kaip prieš gydymą.

Nuo vartojamo Pegasys sumažėja trombocitų skaičius, kuris po gydymo per kontrolės periodą vėl pasidaro toks pat kaip prieš gydymą (žr. 4.8 skyrių). Kartais būtina keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu iki 15 % Pegasys ir ribavirino deriniu gydytų pacientų, sergančių LHC, buvo pastebėta anemija (hemoglobino  $< 10$  g/dl). Anemijos dažnis priklauso nuo gydymo trukmės ir ribavirino dozės (žr. 4.8 skyrių). Moterims anemijos pavojus didesnis.

Pegasys kartu su kitais vaistais, galinčiais slopinti kaulų čiulpų funkciją, skirti reikia atsargiai.

Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3-7 savaites po peginterferono ir ribavirino kartu su azatioprinu vartojimo pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpų slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį ir kartu azatioprino vartojimą, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4-6 savaites buvo grįžtamas ir, vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų, nebeprisikartojo (žr. 4.5 skyrių).

Pegasys ir ribavirino derinio skyrimas LHC sergantiems pacientams, kurie į ankstesnį gydymą nereagavo ir kuriems ankstesnis gydymas nutrauktas dėl nepageidaujamų hematologinių reakcijų, ištirtas nepakankamai. Gydytojai, svarstantys tų pacientų gydymo klausimą, turi rūpestingai įvertinti pakartotinio jų gydymo riziką ir naudą.

#### Endokrininė sistema

Yra pranešimų, kad vartojant alfa interferonų, tarp jų ir Pegasys, sutrinka skydliaukės funkcija ar pablogėja jau sutrikusi skydliaukės veikla. Prieš pradėdant gydyti Pegasys, reikia nustatyti TSH ir  $T_4$  koncentraciją. Gydyti Pegasys preparatu galima pradėti arba tęsti, jei vaistais įmanoma palaikyti normalią TSH koncentraciją. Kai gydymo kurso metu atsiranda klinikinių simptomų, kurie rodo, kad galėjo sutrikti skydliaukės funkcija, reikia nustatyti TSH koncentraciją (žr. 4.8 skyrių). Pastebėta, kad Pegasys sukelia hipoglikemiją, hiperglikemiją ir cukrinį diabetą (žr. 4.8 skyrių). Šių sutrikimų

turintiems pacientams, kuriems jų negalima efektyviai kontroliuoti vaistais, nereikia pradėti nei Pegasys monoterapijos, nei gydyti Pegasys/ribavirino deriniu. Pacientams, kuriems šie sutrikimai atsiranda gydymo metu ir jų nepavyksta kontroliuoti vaistais, gydymą Pegasys preparatu ir Pegasys/ribavirinu reikia nutraukti.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Su alfa interferonų, įskaitant ir Pegasys, vartojimu susijusi hipertenzija, supraventrikulinės aritmijos, stazinis širdies nepakankamumas, krūtinės skausmas ir miokardo infarktas. Patartina pacientams, kuriems yra širdies veiklos sutrikimų, prieš skiriant Pegasys, užrašyti elektrokardiogramą. Jei širdies ir kraujagyslių sistemos būklė kiek nors pablogėja, gydymą reikėtų laikinai atidėti ar jo nebetęsti. Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos liga, taip pat anemija, gali reikėti būtinai mažinti ribavirino dozę ar išvis jo nebevartoti (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų funkcija

Pacientams, kuriems gydymo metu atsiranda kepenų funkcijos dekomensacijos požymių, Pegasys vartoti reikia liautis. Pegasys gydytiems pacientams, tarp jų virusologiškai reaguojantiems, ALT aktyvumas, palyginti su išėjiniu, padidėja. Kai padidėjęs ALT aktyvumas, neatsižvelgiant į dozės mažinimą, progresuoja ir tampa kliniškai reikšmingas, ar lydimas padidėjusios tiesioginio bilirubino koncentracijos, gydyti reikia liautis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Sergant LHB, skirtingai negu sergant LHC, gydymo metu neretai esti ligos paūmėjimų, kuriems būdingas trumpalaikis ir galimas ryškus serumo ALT aktyvumo padidėjimas. Klinikinių tyrimų metu gydant Pegasys preparatu HBV infekuotus pacientus, ryškius transaminazės aktyvumo padidėjimus lydėjo nedideli kitų kepenų funkcijos rodmenų pokyčiai be kepenų funkcijos dekomensacijos požymių. Maždaug pusei pacientų, kuriems fermento aktyvumas buvo 10 kartų didesnis negu VNR, Pegasys dozė buvo sumažinta arba vaisto liautasi skirti, kol transaminazės suaktyvėjimas praėjo, tuo tarpu likusiai daliai pacientų tęstas nepakeistas gydymas. Rekomenduojama visais atvejais dažniau tirti kepenų funkciją.

#### Padidėjęs jautrumas

Gydymo alfa interferonais metu sunkių ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchų spazmas, anafilaksija) pasitaikė retai. Jei taip atsitinka, gydymą privalu baigti ir nedelsiant teikti atitinkamą pagalbą. Dėl laikinų bėrimų liautis gydyti nebūtina.

#### Autoimuninė liga

Yra pranešimų, kad alfa interferonais gydomiems pacientams atsirado autoantikūnų ir autoimuninių sutrikimų. Todėl pacientams, turintiems polinkį į autoimuninius sutrikimus, vaisto vartoti gali būti pavojingiau. Pacientai, kuriems yra autoimuninius sutrikimus atitinkančių požymių ar simptomų, turi būti kruopščiai ištiriami, ir iš naujo įvertinama tolesnio gydymo interferonu nauda ir pavojus (žr. taip pat 4.4 skyriaus *Endokrininė sistema* ir 4.8 skyrių).

Gydant interferonu LHC sergančius pacientus, aprašyti Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindromo atvejai. Tai granulimatozinis uždegimo sutrikimas, pažeidžiantis akis, klausos sistemą, smegenų dangalus ir odą. Įtarus VKH sindromą, turi būti nutrauktas antivirusinis gydymas ir aptariamas gydymas kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

#### Karščiavimas/infekcijos

Nors karščiavimas gali būti susijęs su į gripą panašiu sindromu, kuris dažnai pasitaiko gydant interferonais, privalu atmesti kitas ilgai trunkančio karščiavimo priežastis, ypač sunkias infekcijas (bakterijų, virusų, grybelių), ypač turintiems neutropeniją pacientams. Kaip pranešama, gydant alfa interferonais, įskaitant Pegasys, pasitaikė sunkių infekcijų (bakterijų, virusų, grybelių) ir sepsis. Nedelsiant turi būti pradėtas gydymas tinkamais priešinfekciniais vaistais ir apsvaistytas, ar nereikia nutraukti gydymo.

#### Akių pokyčiai

Kaip pranešama, retkarčiais nuo Pegasys pasitaikė retinopatija, įskaitant ir kraujo išsiliejimą į tinklainę, baltojo eksudato dėmes, pabrinkusį regos nervo diską, regos nervo neuropatiją, tinklainės arterijų ir

venų susiaurėjimą, dėl kurios pacientai gali apakti. Todėl prieš gydymą visiems pacientams reikia iširti akių funkciją. Bet kuriam pacientui, kuris skundžiasi susilpnėjusiu regėjimu ar jo netekimu, privalu skubiai ir pilnutinai iširti akių funkciją. Pegasys vartojimo metu suaugusių pacientų ir vaikų, kurie jau turi regos sutrikimų (pvz., diabetinę ar hipertenzinę retinopatiją), akių funkciją reikia tirti periodiškai. Tiems pacientams, kuriems atsiranda naujų regėjimo sutrikimų ar pablogėja buvusieji, Pegasys skirti reikia liautis.

#### Plaučių pokyčiai

Yra pranešimų, kad gydymo Pegasys metu kartais sutrinka plaučių funkcija, pvz., atsiranda dusulys, plaučių infiltratų, pneumonija ir pneumonitas. Kai yra ilgai išliekančių ir neaiškių plaučių infiltratų ar plaučių funkcijos sutrikimų, gydyti Pegasys reikia nustoti.

#### Odos sutrikimas

Su alfa interferonų vartojimu buvo susijęs psoriazės ir sarkoidozės paūmėjimas ar jų provokavimas. Sergantiems psoriaze pacientams Pegasys privalu vartoti atsargiai ir, jei atsiranda psoriazinių pakitimų ar jie pablogėja, reikia apsvarstyti, ar nereiktų gydymą nutraukti.

#### Transplantacija

Ar saugu ir veiksminga vartoti Pegasys bei ribavirino pacientams, kuriems persodintos kepenys ar kiti organai, nenustatyta. Skiriant vien tik Pegasys arba jo skiriant kartu su ribavirinu, gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų transplantatų atmetimo atvejus.

#### ŽIV-HCV koinfekcija

Būtina perskaityti atitinkamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, numatomų vartoti kartu su HCV infekcijai gydyti skiriamais vaistais, charakteristikų santraukas, kad būtų suprantami ir tinkamai gydomi toksiniai reiškiniai, kurie yra specifiniai kiekvienam preparatui ir gali iš dalies sutapti su Pegasys arba Pegasys ir ribavirino derinio toksiškumu. Atliekant NR15961 tyrimą, kai pacientai tuo pat metu gydyti stavudinu ir interferonu su ribavirinu arba be jo, pankreatitas ir (arba) pieno rūgšties acidozė atsirado 3 % (12 iš 398) pacientų.

Pacientams, kurie dar užsikrėtę ŽIV ir gauna labai aktyvų antiretrovirusinį gydymą (LAARG), gali padidėti pieno rūgšties acidozės atsiradimo pavojus. Todėl skirti papildomai Pegasys ir ribavirino pacientams, kurie gauna LAARG, reikia atsargiai (žr. Ribavirino charakteristikų santrauką).

Kai gaunantys LAARG koinfekuoti pacientai, kurių cirozė toli pažengusi, gydomi ribavirino ir interferonų (įskaitant ir Pegasys) deriniu, jiems taip pat gali grėsti didesnis kepenų funkcijos dekomensacijos ir galbūt mirties pavojus. Koinfekuotų, ciroze sergančių pacientų išėtiniai rodmenys yra nepastovūs, jie gali būti susiję su kepenų dekomensacija, tai – padidėjusi bilirubino koncentracija serume, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas ar sumažėjęs trombocitų skaičius, taip pat su gydymu didanozinu (ddI).

Dėl padidėjusio anemijos pavojaus ribavirino kartu su zidovudinu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo metu koinfekuotus pacientus reikia nuolat atidžiai stebėti – ar neatsirado kepenų dekomensacijos požymių ir simptomų (įskaitant ascitą, encefalopatiją, kraujavimą iš veninių mazgų, pablogėjusių kepenų sintezės funkciją: pvz., Child-Pugh balų skaičiaus padidėjimą iki 7 ar daugiau). Child-Pugh balų skaičių gali keisti su gydymu susiję veiksniai (t. y., netiesioginė hiperbilirubinemija, sumažėjusi albumino koncentracija), kurie nebūtinai priskirtini kepenų dekomensacijai. Pacientams, kuriems atsiranda kepenų dekomensacija, gydymą Pegasys reikia tuoj pat nutraukti.

Duomenų apie vaisto veiksmingumą ir saugumą ŽIV ir HCV koinfekuotiems pacientams, kurių CD4 ląstelių skaičius mažesnis nei 200/mkl, turima mažai. Todėl pacientai, kurių CD4 ląstelių skaičius mažas, gydytini atsargiai.

### Danties ir apydančio sutrikimai

Pranešama, kad gydant Pegasys ir ribavirino deriniu pasitaikė danties ir apydančio sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, ilgai gydant Pegasys ir ribavirino deriniu, dantis ir burnos gleivinei gali kenkti burnos džiūvimas. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per parą ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jeigu būna ši reakcija, jiems reikia patarti po to burną kruopščiai praskalauti.

### Peginterferono vartojimas ilgalaikiai palaikomajai monoterapijai (nepatvirtintas vartojimas)

Klinikinio atsitiktinių imčių JAV tyrimo (HALT-C) metu HCV užsikrėtusiems ir į gydymą nereagavusiems pacientams, turintiems įvairaus laipsnio fibrozę, 3,5 metų buvo taikyta Pegasys monoterapija 90 mikrogramų per savaitę doze. Ryškaus fibrozės progresavimo ar susijusių klinikinių reiškinių dažnio sumažėjimo nebuvo pastebėta.

### Pagalbinė medžiaga

Pegasys sudėtyje yra benzilo alkoholio. Neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams jo skirti draudžiama. Kūdikiams ir jaunesniems nei 3 metų vaikams jis gali sukelti toksines ir anafilaktoidines reakcijas.

Pegasys sudėtyje yra mažiau, nei 1mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje, t.y. jis beveik neturi natrio.

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

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

Sveikiems vyrams, vartojantiems Pegasys po 180 mikrogramų kartą per savaitę 4 savaites, jokio poveikio mefenitoino, dapsono, debriso kvino ir tolbutamido farmakokinetikos vaizdui nepastebėta; tai leidžia manyti, kad Pegasys *in vivo* jokio poveikio citochromo P450 3A4, 2C9, 2C19 ir 2D6 izoformų metaboliniam aktyvumui neturi.

To paties tyrimo metu pastebėta, kad teofilino (rodančio citochromo P450 1A2 aktyvumą) AUC (plotas po koncentracijos – laiko kitimo kreive) 25 % padidėjo, rodydamas, kad Pegasys slopina citochromo P450 1A2 aktyvumą. Pacientams, kurie vartoja teofilino kartu su Pegasys, reikėtų nuolat tirti teofilino koncentraciją serume ir atitinkamai tikslinti teofilino dozę. Atrodo, kad stipriausia sąveika tarp teofilino ir Pegasys būna, praėjus daugiau kaip 4 gydymo Pegasys savaitėms.

### HCV monoinfekuoti pacientai ir HBV monoinfekuoti pacientai

Farmakokinetinio tyrimo metu, kai 24 HCV infekuoti pacientai, kuriems yra taikomas palaikomasis gydymas metadonu (dozės vidurkis – 95 mg; dozių intervalas – nuo 30 mg iki 150 mg), gydyti Pegasys preparatu po 180 mikrogramų po oda kartą per savaitę 4 savaites, vidutinės metadono koncentracijos, palyginti su pradinėmis, padidėjo 10 %-15 %. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma; nepaisant to, pacientus reikia nuolat stebėti - ar neatsirado metadono toksiškumo požymių ir simptomų. Ypatingai pacientams, kurie vartoja dideles metadono dozes, tikėtina QTc pailgėjimo rizika.

Ribavirinas, pasižymėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metiltioinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris gali būti susijęs su toksiniu poveikiu azatioprinu gydomų pacientų kaulų čiulpsams. Turi būti vengiama peginterferono alfa-2a ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai ribavirino ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atlikti atidų hematologinį monitoringą, siekiant nustatyti toksinio poveikio kaulų čiulpsams požymius, kuriems atsiradus gydyti šiais vaistiniais preparatais turi būti liaujamasi (žr. 4.4 skyrių).

Pagrindinių III fazės farmakokinetinių tyrimų dalies rezultatai parodė, kad gydant HBV infekuotus pacientus jokio lamivudino poveikio Pegasys farmakokinetikai arba Pegasys ir ribavirino sąveikos, gydant HCV infekuotus pacientus, nebuvo.

Atliktas HBV infekuotų pacientų klinikinis tyrimas, nagrinėjantis telbivudino po 600 mg per parą vartojimą kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a po 180 mikrogramų po oda kartą per savaitę, rodo, kad su šio derinio vartojimu yra susijusi padidėjusi periferinės neuropatijos rizika. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nežinomas. Tokios padidėjusios rizikos negalima atmesti vartojant kartu su telbivudinu kitus interferonus (pegiliuotą ar standartinį). Be to, šiuo metu telbivudino ir interferono alfa (pegiliuoto ar standartinio) derinio nauda nenustatyta. Dėl to Pegasys ir telbivudino derinį skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai

Kai 47 ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams atlikta 12 savaičių trukusi farmakokinetinių tyrimų dalis, nagrinėjanti ribavirino poveikį intralasteliniam kai kurių nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (lamivudino ir zidovudino ar stavudino) fosforilinimui, jokių aiškių vaistų sąveikos požymių nepastebėta. Tačiau dėl didelio rodmenų skirtumo, patikimumo intervalai buvo gana platūs. Kartu vartojami nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) plazmos ekspozicijos ribavirinui atrodo nepaveikė.

Kartu vartoti ribavirino ir didanozino nepatartina. Kai *in vitro* didanozino vartojama kartu su ribavirinu, ekspozicija didanozinui arba jo aktyviam metabolitui (dideoksiadenozido 5‘trifosfatui) padidėja. Yra pranešimų, kad vartojant ribavirino buvo nustatytas mirtinas kepenų funkcijos nepakankamumas, taip pat periferinė neuropatija, pankreatitas ir simptominė hiperlaktatemija/pieno rūgšties acidozė.

Gauta pranešimų, kad nuo ribavirino paūmėja anemija, kai ŽIV gydymo režimo metu kartu vartojama zidovudino, nors tikslus poveikio mechanizmas dar neišaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus ribavirino kartu su zidovudinu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu anemija jau nustatyta, būtina apsvaistyti, ar taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą nevertėtų pakeisti zidovudino. Tai yra ypač svarbu pacientams, kuriems zidovudinas sukėlė anemiją.

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

##### Nėštumas

Duomenų apie peginterferono alfa-2a vartojimą nėščioms moterims nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė jo toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėštumo metu Pegasys vartotinas tik tuomet, jeigu tikėtina nauda didesnė negu galimas pavojus vaisiui.

##### Žindymas

Ar peginterferonas alfa-2a arba jo metabolitai patenka į moters pieną, nežinoma. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradėdant gydyti kūdikio žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Duomenų apie peginterferono alfa-2a poveikį moterų vaisingumui nėra. Peginterferono alfa-2a vartojusioms beždžionių patelėms buvo stebėtas mėnesinių ciklo pailgėjimas (žr. 5.3 skyrių).

##### *Vartojimas kartu su ribavirinu*

Paveikus ribavirinu visų rūšių gyvūnus, nustatytas ryškus teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis. Nėščias moteris gydyti ribovirinu kontraindikuojama. Privalu ypatingai atsargiai elgtis, kad nepastotų Pegasys ir ribavirino derinį vartojančios pacientės moterys arba gydomų šiuo deriniu vyrų partnerės. Vaisingo amžiaus pacientės gydymo metu bei 4 mėnesius baigus ją gydyti privalo naudoti efektyvias kontracepcines priemones. Pacientai vyrai arba jų partnerės vyro gydymo metu ir 7 mėnesius baigus jį gydyti privalo naudoti efektyvias kontracepcines priemones. Prašom skaityti

ribavirino charakteristikų santrauką.

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

Pegasys gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus, kuriems atsiranda svaigulys, sumišimas, mieguistumas ar nuovargis, reikia perspėti, kad jie vengtų vairuoti ar valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

##### *Lėtiniu hepatitu B sergantys suaugę pacientai*

Klinikinių tyrimų metu, kai 48 savaites gydyti ir paskui 24 savaites stebėti LHB sirgę pacientai, Pegasys saugumo savybės buvo panašios į tas, kurios nustatytos LHC sergantiems pacientams. Taikant Pegasys monoterapiją sergantiesiems LHB, pranešimų apie daugumą nepageidaujamų reakcijų, išskyrus karščiavimą, buvo pastebimai mažiau, nei taikant Pegasys monoterapiją sergantiesiems LHC (žr. 9 lentelę). Nepageidaujamų reiškinių pasitaikė 88 % Pegasys vartojusių pacientų, lyginant su 53 % pacientų, vartojusių palyginamojo preparato lamivudino, o šių tyrimų metu 6 % Pegasys gydytų ir 4 % lamivudinu gydytų pacientų nepageidaujami reiškiniai buvo sunkūs. Dėl nepageidaujamų reiškinių arba laboratorinių tyrimų nenormalių rodmenų Pegasys vartojimas nutrauktas 5 % pacientų, tuo tarpu dėl tų pačių priežasčių gydymas lamivudinu nutrauktas mažiau nei 1 % pacientų. Ciroze sergančių pacientų gydymo nutraukimo dažnis buvo panašus į kiekvienos gydymo grupės visos populiacijos pasitraukimo iš klinikinio tyrimo dažnį.

##### *Lėtiniu hepatitu C sergantys suaugę pacientai*

Nepageidaujamų reakcijų, apie kurias dažniausiai buvo pranešama, dažnis ir sunkumas nuo Pegasys yra panašūs į tuos, kuriuos sukelia interferonas alfa-2a (žr. 9 lentelę). Dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos, vartojant 180 mikrogramų Pegasys, paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir įveikiamos nekeičiant dozių ir nesiliovus gydyti.

##### *Lėtiniu hepatitu C sergantys į ankstesnį gydymą nereagavę pacientai*

Apibendrinant, į ankstesnį gydymą nereagavusiems pacientams ir dar negydytiems pacientams Pegasys ir ribavirino derinio saugumo pobūdis buvo panašus. Nereagavusių į ankstesnį gydymą pegiliuotu interferonu alfa-2b ir ribavirinu pacientų klinikinio tyrimo metu, gydant 48 arba 72 savaites, dėl nepageidaujamų reiškinių ar laboratorinių tyrimų nenormalių rodmenų gydymo nutraukimo dažnis gydant 48 savaites dėl Pegasys ir ribavirino vartojimo buvo atitinkamai 6 % ir 7 %, o gydant 72 savaites – 12 % ir 13 %. Panašiai, gydant 72 savaites ciroze sergančius pacientus arba pacientus perėjimo į cirozę laikotarpiu, gydymas Pegasys preparatu ir gydymas ribavirinu buvo nutraukiamas dažniau (13 % ir 15 %) nei gydant 48 savaites (6 % ir 6 %). Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa-2b ir ribavirinu nutrauktas dėl toksinio poveikio kraujodarai, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Kito klinikinio tyrimo metu nereagavusieji į ankstesnį gydymą pacientai, kurie sirgo progresuojančia kepenų fibroze arba ciroze (Ishak balai nuo 3 iki 6) ir kurių pradiniai trombocitų skaičiai buvo tokie maži kaip 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>, gydyti 48 savaites. Hematologinių laboratorinių tyrimų nenormalūs rodmenys, pastebėti pirmųjų 20 gydymo savaičių laikotarpiu, buvo: anemija (26 % pacientų hemoglobino rodmuo < 10 g/dl), neutropenija (30 % pacientų ANS < 750 ląstelių / mm<sup>3</sup>) ir trombocitopenija (13 % pacientų trombocitų skaičius < 50 000 ląstelių / mm<sup>3</sup>) (žr. 4.4 skyrių).

##### Lėtinis hepatitas C ir ŽIV koinfekcija

ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams Pegasys – monoterapijos arba derinio su ribavirinu – sukeliama klinikinių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į tą, kuris pastebėtas gydant vien HCV

infekuotus pacientus. ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, gydomiems Pegasys ir ribavirino deriniu, kitas aprašytas nepageidaujamas poveikis, atsiradęs nuo 3 1 % iki 2 % pacientų buvo: hiperlaktacidemija/pieno rūgšties acidozė, gripas, pneumonija, nepastovi emocinė reakcija, apatija, spengimas ausyse, ryklės ir gerklų skausmas, lūpos uždegimas, įgyta lipodistrofija ir chromaturija. Su Pegasys vartojimu pirmosiomis 4 savaitėmis buvo susijęs sumažėjęs absoliutus CD4+ ląstelių skaičius, nesumažėjus CD4+ ląstelių procentui. Sumažinus vaisto dozę arba nustojus jį vartoti, CD4+ ląstelių skaičius vėl tapo toks pat, kaip anksčiau. Pegasys vartojimas ŽIV viremijos kontrolei gydymo ir vėlesnio stebėjimo metu pastebimo neigiamo poveikio neturėjo. Vaisto saugumo koinfekuotiems pacientams, kurių CD4+ ląstelių skaičius < 200/mkl, duomenų turima mažai.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

9 lentelėje apibendrinti nepageidaujami poveikiai, nustatyti taikant Pegasys monoterapiją LHB arba LHC sirgusiems suaugusiems pacientams, bei Pegasys ir ribavirino deriniu gydant LHC sergančius pacientus. Klinikinių tyrimų metu pastebėto nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ). Spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą poveikį, pastebėtą vaistą pateikus į rinką, dažnis yra nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **9 lentelė. Nepageidaujamas poveikis, nustatytas taikant LHB ar LHC monoterapiją Pegasys bei gydant Pegasys ir ribavirino deriniu LHC sergančius pacientus klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką**

| Organizmo sistema                      | Labai dažni                  | Dažni  | Nedažni                                | Reti   | Labai reti  | Dažnis nežinomas  |
|--|------------------------------|--|--|--|---|---|
| Infekcijos ir infestacijos             |                              | Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, burnos kandidozė, paprastoji pūslelinė, grybelinė, virusinė ir bakterinė infekcijos | Pneumonija, odos infekcija             | Endokarditas, išorinės ausies uždegimas                            |   | Sepsis  |
| Gerybiniai ir piktybiniai navikai      |                              |  | Kepenų navikas                         |  |   |   |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |                              | Trombocitopenija, anemija, limfadenopatija   |  | Pancitopenija  | Aplazinė anemija                                    | Tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija                          |
| Imuninės sistemos sutrikimai           |                              |  | Sarkoidozė, tiroiditas                 | Anafilaksija, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas | Idiopatinė arba trombozinė trombocitopeninė purpura | Kepenų ir inkstų transplantatų atmetimas, Vogt-Koyanagi-Harada liga |
| Endokrininiai sutrikimai               |                              | Hipotirozė, hipertirozė  | Diabetas                               | Diabetinė ketoacidozė  |   |   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai      | Anoreksija                   |  | Dehidracija                            |  |   |   |
| Psichikos sutrikimai                   | Depresija*, nerimas, nemiga* | Agresija, pakitusi nuotaika, sutrikusios emocijos, nervuotumas, susilpnėjęs lytinis potraukis  | Mintys apie savižudybę, haliucinacijos | Savižudybė, psichozinis sutrikimas                                 |   | Manija, bipoliniai sutrikimai, mintys apie žudymą                   |

| <b>Organizmo sistema</b>                                       | <b>Labai dažni</b>   | <b>Dažni</b>   | <b>Nedažni</b>                   | <b>Reti</b>   | <b>Labai reti</b>  | <b>Dažnis nežinomas</b>                     |
|--|--|--|----------------------------------|---|--------------------|---|
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Galvos skausmas, svaigulys*, pablogėjęs dėmesio koncentravimas | Alpulys, migrena, atminties (pa)blogėjimas, silpnumas, hipestezija, hiperestezija, parestezija, drebulys, sutrikęs skonio pojūtis, košmarai, mieguistumas          | Periferinė neuropatija           | Koma, traukuliai, veidinio nervo paralyžius   |                    | Galvos smegenų išemija                      |
| Akių sutrikimai  |  | Miglotas regėjimas, akies skausmas, akies uždegimas. kseroftalmija   | Kraujo išsiliejimas į tinklainę  | Regos nervo neuropatija, regimojo nervo spenelio pabrinkimas, tinklainės kraujagyslių sutrikimas, retinopatija, ragenos opa   | Regėjimo netekimas | Sunkus tinklainės atšokimas                 |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |  | Galvos svaigimas, ausų skausmas  | Klausos netekimas                |   |                    |   |
| Širdies sutrikimai   |  | Tachikardija, periferinė edema, palpitacijos   |                                  | Miokardo infarktas, stazinis širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, krūtinės angina, aritmija, prieširdžių virpėjimas, perikarditas, supraventrikulinė tachikardija |                    |   |
| Kraujagyslių sutrikimai  |  | Karščio pylimas  | Hipertenzija                     | Kraujo išsiliejimas į smegenis, vaskulitas  |                    | Periferinė išemija                          |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Dusulys, kosulys   | Įtampos dusulys, kraujavimas iš nosies, nosiaryklės uždegimas, pabrinkę prienosiniai ančiai, paburkusi nosies gleivinė, sloga, skaudama ryklė                      | Švokštimas                       | Intersticinis pneumonitas, įskaitant ir mirtiną; plaučių embolija   |                    | Plautinė arterinė hipertenzija <sup>§</sup> |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Viduriavimas*, pykinimas*, pilvo skausmas*                     | Vėmimas, dispepsija, sutrikęs rijimas, burnos išopėjimas, dantenu kraujavimas, liežuvio uždegimas, stomatitas, dujų kaupimasis virškinimo trakte, burnos džiūvimas | Kraujavimas iš virškinimo trakto | Peptinė opa, pankreatitas   |                    | Išeminis kolitas, liežuvio pigmentacija     |



| Organizmo sistema                                      | Labai dažni  | Dažni   | Nedažni                   | Reti  | Labai reti   | Dažnis nežinomas |
|--|--|---|---------------------------|---|--|------------------|
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai            |  |   | Sutrikusi kepenų funkcija | Kepenų funkcijos nepakankamumas, cholangitas, kepenų riebalinė infiltracija |  |                  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                    | Alopecija, dermatitas, niežulys, odos sausėjimas   | Psoriazė, dilgėlinė, egzema, išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, odos pažeidimas, fotosensibili reakcija, prakaitavimas naktį |                           |   | <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, angioedema, daugiaformė eritema |                  |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai      | Mialgija, artralgija   | Nugaros skausmas, artritas, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sprando skausmas, skeleto raumenų skausmas, mėšlungis          |                           | Miozitas  |  | Rabdomiolizė     |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                      |  |   |                           | Inkstų funkcijos nepakankamumas   |  |                  |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai                 |  | Impotencija   |                           |   |  |                  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai    | Karščiavimas, sustingimas*, skausmas*, astenija, nuovargis, injekcijos vietos reakcija*, irzlumas* | Krūtinės skausmas, į gripą panaši liga, negalavimas, letargija, karščio pylimas, troškulys                                    |                           |   |  |                  |
| Tyrimai  |  | Sumažėjęs svoris  |                           |   |  |                  |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos |  |   |                           | Vaistinės medžiagos perdozavimas  |  |                  |

\* Šios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) taikant Pegasys monoterapiją LHB sirgusiems pacientams

§ Interferono preparatų klasei būdingas poveikis, žr. toliau „Plautinė arterinė hipertenzija“.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kuriems 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.

### *Laboratorinių tyrimų duomenys*

Su Pegasys vartojimu buvo susiję nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys: suaktyvėjusi ALT, padidėjusi bilirubino koncentracija, sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (hipokalemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija ir padidėjusi trigliceridų koncentracija (žr. 4.4 skyrių). Nuo Pegasys monoterapijos, taip pat nuo gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu iki 2 % pacientų nustatytas padidėjęs ALT aktyvumas, dėl ko buvo keičiama dozė arba gydymas nutraukiamas.

Su Pegasys vartojimu buvo susiję sumažėję kraujo tyrimų rodmenys (leukopenija, neutropenija, limfocitopenija, trombocitopenija ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija), kurie paprastai pagerėdavo pakeitus dozę, o baigus gydyti - per 4-8 savaites tapdavo vėl tokie pat kaip prieš gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio sunkumo (ANS: 0,749 - 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ir sunki (ANS: < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) neutropenija nustatyta atitinkamai 24 % (216 iš 887) ir 5 % (41 iš 887) pacientų, 48 savaites vartojusių po 180 mikrogramų Pegasys ir 1000/1200 miligramų ribavirino.

### *Antiinterferoniniai antikūnai*

1-5 % Pegasys vartojusių pacientų atsirado interferoną neutralizuojančių antikūnų. Kaip ir vartojant kitų interferonų, neutralizuojančių antikūnų dažniau aptikta sergantiesiems LHB. Tačiau abiejų ligų atveju tai nekoreliavo su gydomosios reakcijos nebuvimu.

### *Skyd liaukės funkcija*

Su Pegasys vartojimu buvo susiję kliniškai reikšmingi skyd liaukės funkcijos sutrikimai, kuriuos reikėjo gydyti (žr. 4.4 skyrių). Pastebėtas jų dažnis (4,9 %) Pegasys ir ribavirino deriniu gydomiems pacientams (NV15801) panašus į tą, kuris esti vartojant kitų interferonų.

### *ŽIV-HCV koinfekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys*

Nors toksinis poveikis kraujodarai – neutropenija, trombocitopenija ir anemija – dažniau pasitaikė ŽIV-HCV koinfekuotiems pacientams, daugumai jų tai pavyko pašalinti pakeitus dozę ir pavartojus kraujodarą skatinančių faktorių; prieš laiką liautis gydyti reikėjo retai. Mažesnis nei 500 ląstelių/mm<sup>3</sup> ANS Pegasys monoterapijos atveju nustatytas 13 % pacientų, o gydomų vaistų deriniu – 11 % pacientų. Mažesnis nei 50 000 ląstelių /mm<sup>3</sup> trombocitų skaičius nustatytas 10 % ir 8 % pacientų, atitinkamai gydytų vien Pegasys ir vaistų deriniu. Pranešama, kad anemija (hemoglobino <10 g/dl) nustatyta 7 % pacientų, kai taikyta Pegasys monoterapija, ir 14 % pacientų, gydytų vaistų deriniu.

## Vaikų populiacija

### *Lėtinis hepatitis B*

Klinikinio tyrimo (YV25718) metu 111 vaikų (nuo 3 iki 17 metų amžiaus), 48 savaites gydytų Pegasys, nustatytas saugumo pobūdis buvo toks pat, kaip ir LHB sirgusiems suaugusiems pacientams ir LHC sirgusiems vaikams.

Klinikinio tyrimo YV25718 metu Pegasys gydytų pacientų ūgio ir kūno masės 48-ąją gydymo savaitę vidutiniai pokyčiai nuo buvusių prieš pradėdant tyrimą, vertinant pagal amžių Z-balais, buvo - 0,07 ir - 0,21 (atitinkamai, n = 108 ir n = 106), lyginant su - 0,01 ir - 0,08 (kiekvienoje n = 47) negydytiems pacientams. 48-ąją Pegasys gydymo savaitę ūgio ar kūno masės sumažėjimas žemiau nei 15-oji normatyvinių ūgio ar kūno masės augimo kreivių procentilės buvo pastebėtas 6 % pacientų dėl ūgio ir 11 % pacientų dėl kūno masės, tuo tarpu negydytų pacientų grupėje tai buvo pastebėta 2 % pacientų

dėl ūgio ir 9 % pacientų dėl kūno masės. Tokių pacientų ilgalaikės stebėsenos baigus gydymą duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

### *Lėtinis hepatitis C*

Klinikiniame tyrime su 114 vaikų (nuo 5 iki 17 metų amžiaus), gydytų vienu Pegasys arba kartu su ribavirinu (žr. 5.1 skyrių), dozę keisti reikėjo maždaug vienam trečdaliui pacientų, daugumai iš jų dėl neutropenijos ar anemijos. Vaikams stebėtas saugumo pobūdis paprastai buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems. Klinikiniame tyrime su vaikais tarp Pegasys ir ribavirino deriniu iki 48 savaičių gydytų pacientų labiausiai paplitusios nepageidaujamos reakcijos buvo į gripą panašus negalavimas (91 %), galvos skausmas (64 %), virškinimo trakto sutrikimas (56 %) ir injekcijos vietos reakcija (45 %). Visos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos šioje gydymo grupėje (n = 55), yra išvardintos 10 lentelėje. Dėl su 48 savaičių trukmės gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu saugumu susijusių priežasčių (depresijos, sutrikusios psichikos, praeinančio aklumo, tinklainės eksudatų, hiperglikemijos, 1-ojo tipo cukrinio diabeto ir anemijos) gydymą nutraukė septyni pacientai. Dauguma klinikinių tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu grupėje 2 pacientams buvo pastebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos (hiperglikemija ir cholecistektomija).

Buvo stebėtas vaikų augimo sulėtėjimas (žr. 4.4 skyrių). Įrodyta, kad 48 savaites Pegasys ir ribavirino deriniu gydytų vaikų ūgio ir kūno masės priaugis vėlavo, lyginant su buvusiais prieš pradedant tyrimą. Pacientų kūno masės pagal amžių ir ūgio pagal amžių normatyvinės populiacijos procentilės gydymo metu sumažėjo. Antrųjų stebėsenos po gydymo metų pabaigoje daugumos tiriamųjų normatyvinės kūno masės ir ūgio didėjimo kreivių procentilės atsistatė iki buvusių prieš pradedant tyrimą (vidutinė kūno masės pagal amžių procentilė prieš pradedant tyrimą buvo 64 %, o praėjus 2 metams po gydymo - 60 %; vidutinė ūgio procentilė prieš pradedant tyrimą buvo 54 %, o praėjus 2 metams po gydymo - 56 %). Gydymo pabaigoje 43 % tiriamųjų pasireiškė kūno masės procentilių sumažėjimas per 15 ar daugiau procentilių, o 25 % (13 iš 53) tiriamųjų pasireiškė ūgio procentilių sumažėjimas 15 ar daugiau procentilių nuo normatyvinių augimo kreivių. Po gydymo praėjus 2 metams, 16 % (6 iš 38) tiriamųjų išliko 15 ar daugiau procentilių žemiau jo prieš pradedant tyrimą buvusios kūno masės kreivės, o 11 % (4 iš 38) tiriamųjų išliko 15 ir daugiau procentilių žemiau jo prieš pradedant tyrimą buvusios ūgio kreivės.

55 % (21 iš 38) pagrindinį klinikinį tyrimą baigusiu tiriamųjų buvo įtraukti į ilgalaikį stebėsenos tyrimą, kuris po gydymo truko iki 6 metų. Šis tyrimas įrodė, kad augimo atsistatymas, nustatytas po gydymo praėjus 2 metams, išliko iki 6-ųjų metų po gydymo. Kelių tiriamųjų, kurių ūgis praėjus 2 metams po gydymo buvo daugiau nei 15 procentilių žemesnis nei prieš pradedant tyrimą, 6-aisiais metais po gydymo ūgis arba pasiekdavo panašią į buvusią prieš pradedant tyrimą ūgio procentilę, arba būdavo nustatomi su gydymu nesusiję priežastiniai veiksniai. Turimų duomenų nepakanka tam, kad būtų galima padaryti išvadą, jog augimo sulėtėjimas dėl gydymo Pegasys visada yra grįžtamas.

**10 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos HCV užsikrėtusiems vaikams, kuriems Pegasys ir ribavirino derinys buvo paskirtas klinikinio tyrimo NV17424 metu**

| Organizmo sistema  | Labai dažnas<br>≥ 1/10  | Dažnas<br>Nuo ≥ 1/100 iki < 1/10  |
|--|---|---|
| Infekcijos ir infestacijos                                     |   | Infekcinė mononukleozė, streptokokinis faringitas, gripas, virusinis gastroenteritas, kandidozė, gastroenteritas, danties pūlinys, miežis, šlapimo takų infekcija, nazofaringitas |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai                         |   | Anemija   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                              | Apetito sumažėjimas   | Hiperglikemija, I tipo cukrinis diabetas  |
| Psichikos sutrikimai   | Nemiga  | Depresija, nerimas, haliucinacijos, nenormalus elgesys, agresija, pyktis, dėmesio stoka ar padidėjusio aktyvumo sutrikimas  |
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Galvos skausmas   | Svaigulys, pablogėjęs dėmesio koncentravimas, migrena   |
| Akių sutrikimai  |   | Praeinantis aklumas, tinklainės eksudatai, matymo pablogėjimas, akies sudirginimas, akies skausmas, akies niežėjimas  |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                   |   | Ausų skausmas   |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |   | Dusulys, kraujavimas iš nosies  |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Virškinimo trakto sutrikimas  | Viršutinės pilvo dalies skausmas, burnos uždegimas, pykinimas, aftinis stomatitas, burnos sutrikimas  |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                            | Išbėrimas, niežulys, alopecija  | Veido patinimas, vaisto erupcija  |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai              | Skeleto ir raumenų skausmas   | Nugaros skausmas, galūnių skausmas, raumenų spazmai   |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                              |   | Dizurija, šlapimo nelaikymas, šlapimo takų sutrikimas   |
| Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai                          |   | Išskyros iš makšties  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai            | Į gripą panašus negalavimas, injekcijos vietos reakcija, dirglumas, nuovargis | Karščiavimas, kraujosruva dūrio į kraujagyslę vietoje, skausmas   |
| Tyrimai  |   | Nenormalus psichikos vertinimas   |
| Chirurginės ir medicininės procedūros                          |   | Danties ištraukimas, cholecistektomija  |
| Socialinės aplinkybės  |   | Mokymosi problemos  |

*Laboratoriniai rodmenys*

Sumažėjus hemoglobino kiekiui, neutrofilų, trombocitų skaičiui arba padidėjus ALT aktyvumui, gali prireikti dozę sumažinti ar gydymą visiškai nutraukti (žiūrėkite 4.2 skyrių). Dauguma laboratorinių rodmenų nukrypimų, pastebėtų klinikinių tyrimų metu, nutraukus gydymą greitai atsistatė iki buvusių prieš pradėdamas tyrimą.

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

Yra pranešimų apie perdozavimus, kai vaisto švirkšta paeiliui dvi dienas (vietoj kas savaitę) iki savaitės dozės per parą (t. y., 1260 mikrogramų per savaitę). Nė vienam iš šių pacientų neatsirado neįprastų, sunkių ar gydymą ribojančių reiškinių. Klinikinių tyrimų metu savaitės dozės atitinkamai iki 540 ir 630 mikrogramų sušvirkštos sergantiesiems inkstų ląstelių karcinoma ir lėtine mielogenine leukemija. Dozę ribojantis toksiškumas reišėsi nuovargiu, kepenų fermentų suaktyvėjimu, neutropenija ir trombocitopenija, kas būdinga gydymui interferonu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Imunitetą stimuliuojantys vaistai, interferonai, ATC kodas - L03AB11.

#### Veikimo mechanizmas

Prijungus reaktyvią grupę (bis-monometoksipolietileno glikolį) prie interferono alfa-2a, susidaro modifikuotas (pegiliuotas) interferonas alfa-2a (Pegasys) pasižymi *in vitro* priešvirusiniu ir antiproliferaciniu aktyvumu, kuris būdingas interferonui alfa-2a.

Interferonas alfa-2a, pakeičiant vieną baltymo polimero/molio molį, yra sujungtas su bis-[monometoksipolietileno glikoliu]. Vidutinė molekulinė masė yra maždaug 60 000, iš kurių baltymo dalis – apie 20 000.

#### Farmakodinaminis poveikis

Sergantiems hepatitu C pacientams, kurie gydomi Pegasys po 180 mikrogramų ir į gydymą reaguoja, HCV RNR mažėjimas yra dvifazio pobūdžio. Pacientams, kuriems pasiseka sukelti ilgalaikę reakciją, pirmoji mažėjimo fazė esti praėjus 24-36 valandoms po pirmosios Pegasys dozės; po to prasideda antroji mažėjimo fazė, kuri tęsiasi kitas 4-16 savaitių. Ribavirinas per pirmąsias 4-6 savaites pacientų, kurie gydomi ribavirino ir pegiliuoto interferono alfa-2a ar interferono alfa deriniu, pradinei virusų kinetikai jokio reikšmingesnio poveikio neturėjo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Lėtinis hepatitas B*

##### Atsako nuspėjamumas

9 Pegasys klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtiniai HB sergę ir HBeAg teigiamą ir HBeAg neigiamą rodmenį turėję pacientai (n = 1423), paciento lygmeniu atlikta metaanalizė įrodė, kad pagal tam tikrų genotipų HBsAg ir HBV DNR lygmenis 12-ąją gydymo savaitę galima prognozuoti galutinį gydymo rezultatą 24-ąją savaitę po gydymo. Šių biologinių žymenų charakteristikos pateiktos 11 lentelėje. Norint optimizuoti visas operacines charakteristikas (neigiama prognostinė vertė (NPV), jautrumas, specifiškumas) ir praktines charakteristikas (paprastumas, patogumas), negalima nustatyti atskiro vieno biologinio žymens su nukirtimo riba. Gydymo ankstyvo nutraukimo galimybė turi būti vertinama konkrečios klinikinės situacijos kontekste.

Teigiamą HBeAg rodmenį turėjusiems pacientams, kurių HBV genotipas buvo B ar C, 12-ąją savaitę po gydymo pradžios nustatyti HBsAg > 20000 TV / ml arba HBV DNR > 8 log<sub>10</sub> TV / ml yra susiję su didele tikimybe, kad 24-ąją savaitę po gydymo nepavyktų pasiekti HBeAg serokonversijos ir HBV DNR < 2000 TV / ml (NPV > 90 %). HBV genotipų A ir D pogrupių dydis analizei buvo nepakankamas.

Neigiamą HBeAg rodmenį turėjusiems pacientams, kurių HBV genotipas buvo D, 12-ąją savaitę po gydymo pradžios nustatyti HBsAg > 20000 TV / ml arba HBV DNR > 6,5 log<sub>10</sub> TV / ml yra susijęs su didelė tikimybe, kad 24-ąją savaitę po gydymo nepavyktų pasiekti serokonversijos iki HBV DNR < 2000 TV / ml. HBV genotipo A pogrupio dydis analizei buvo nepakankamas. Neigiamą HBeAg rodmenį turintiems pacientams, kurių HBV genotipas B arba C, priimtinių taikomųjų savybių turintis biologinis žymuo nenustatytas.

Galima turėti omenyje ir kitus paskelbtus gydymo biologinius žymenis, tinkamus prognozuoti galutinę gydymo Pegasys baigtį.

**11 lentelė. Individualių biologinių žymenų pokyčiai 12-ąją gydymo savaitę lėtiniu HB sirgusiems ir HBeAg teigiamą ir HBeAg neigiamą rodmenį turintiems pacientams pagal genotipą**

| Genotipas                            | Riba (TV/ml)                    | NPV  | Jautrumas | Specifiškumas |
|--------------------------------------|---------------------------------|------|-----------|---------------|
| <b>HBeAg teigiamas<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |           |               |
| B                                    | HBsAg > 20000                   | 0,93 | 0,96      | 0,23          |
|                                      | HBV DNR > 8 log <sub>10</sub>   | 0,90 | 0,94      | 0,26          |
| C                                    | HBsAg > 20000                   | 0,96 | 0,97      | 0,22          |
|                                      | HBV DNR > 8 log <sub>10</sub>   | 0,98 | 0,98      | 0,19          |
| <b>HBeAg neigiamas<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |           |               |
| D                                    | HBsAg > 20000                   | 0,91 | 0,94      | 0,16          |
|                                      | HBV DNR > 6,5 log <sub>10</sub> | 1,00 | 1,00      | 0,11          |

NPV = neigiama prognostinė vertė; Jautrumas = visų reagavusių į gydymą procentinė dalis, neatitikusi stabdymo taisyklės; Specifiškumas = visų nereagavusių į gydymą procentinė dalis, atitikusi stabdymo taisyklę.

(a) Teigiamą HBeAg rodmenį turėjusių pacientų atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip HBeAg serokonversija (apibrėžta kaip HBeAg išnykimas bei anti-HBe + HBV DNR < 2000 TV/ml buvimas 6 mėnesį po gydymo) bei neigiamą HBeAg rodmenį turėjusių pacientų atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip HBV DNR < 2000 TV/ml + ALT normalizacija 6-ąjį mėnesį po gydymo.

Į visus klinikinius tyrimus atrinkti sergantys LHB pacientai, kuriems buvo aktyvi virusų replikacija, nustatyta remiantis HBV DNR, padidėjusiu ALT aktyvumu ir kepenų biopsijos duomenimis, atitinkančiais lėtinį hepatitą. Į WV16240 tyrimą įtraukti pacientai, kurių HBeAg rodiklis buvo teigiamas, tuo tarpu į WV16241 tyrimą įtraukti pacientai, kurių HBeAg rodiklis buvo neigiamas, o anti-HBe – teigiamas. Abiejų tyrimų metu pacientai gydyti 48 savaites, po to stebėti 24 savaites. Abiejų tyrimų metu Pegasys+placebas poveikis lygintas su Pegasys+lamivudinas arba vien lamivudino veikimu. Tarp pacientų, dalyvavusių šiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo nė vieno HBV-ŽIV koinfekuoto paciento.

Šių dviejų tyrimų stebėjimo periodo pabaigoje nustatytas atsako dažnis pateiktas 12 lentelėje. WV16240 tyrimo metu svarbiausi siekiamieji veiksmingumo tikslai buvo HBeAg serokonversija ir HBV DNR sumažinimas < 10<sup>5</sup> kopijų /ml. WV16241 tyrimo svarbiausi siekiamieji veiksmingumo tikslai – ALT normalizavimas ir HBV DNR sumažinimas < 2x10<sup>4</sup> kopijų/ml. HBV DNR matuotas COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR tyrimu (aptikimo riba - 200 kopijų/ml).

Iš viso 283 iš 1351 (21 %) pacientų sirgo progresuojančia fibroze arba ciroze, 85 iš 1351 (6 %) – ciroze. Šių pacientų ir pacientų, nesergančių progresuojančia fibroze arba ciroze, reakcijų dažnis nesiskyrė.

**12 lentelė. Sergančiųjų LHB serologinės, virusologinės ir biocheminės reakcijos**

| Reakcijos parametras  | Teigiamas HBeAg WV16240 tyrimas     |   |                              | Neigiamas HBeAg / teigiamas anti-HBe WV16241 tyrimas |  |                              |
|-----------------------|-------------------------------------|---|------------------------------|--|--|------------------------------|
|                       | Pegasys 180 µg ir placebo (N = 271) | Pegasys 180 mk µg ir lamivudinas 100 mg (N = 271) | Lamivudinas 100 mg (N = 272) | Pegasys 180 µg ir placebo (N = 177)                  | Pegasys 180 µg ir lamivudinas 100 mg (N = 179) | Lamivudinas 100 mg (N = 181) |
| HBeAg sero-konversija | 32 % <sup>#</sup>                   | 27 %  | 19 %                         | N/A  | N/A  | N/A                          |
| HBV DNR reakcija*     | 32 % <sup>#</sup>                   | 34 %  | 22 %                         | 43 % <sup>#</sup>                                    | 44 %   | 29 %                         |
| ALT normalizavimas    | 41 % <sup>#</sup>                   | 39 %  | 28 %                         | 59 % <sup>#</sup>                                    | 60 %   | 44 %                         |
| HBsAg sero-konversija | 3 % <sup>#</sup>                    | 3 %   | 0 %                          | 3 %  | 2 %  | 0 %                          |

\* Turintiems teigiamą HBeAg rodiklį pacientams: HBV DNR < 10<sup>5</sup> kopijų/ml

Turintiems neigiamą HBeAg/teigiamą anti-HBe rodiklį pacientams: HBV DNR < 2x10<sup>4</sup> kopijų/ml

<sup>#</sup> p reikšmė (palyginus su lamivudino poveikiu) £ 0,01 (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas)

Kiekvieno tyrimo metu visų trijų gydomųjų grupių pacientų histologinė reakcija buvo panaši; tačiau pacientams, kuriems praėjus 24 savaitėms nuo gydymo pabaigos išlieka ilgalaikė reakcija, buvo pastebimai daugiau tikėtinas taip pat ir histologinis pagerėjimas.

Visi pacientai, kuriems užbaigti III fazės tyrimai, galėjo būti įtraukti į ilgalaikio stebėjimo tyrimą (WV16866). Tarp WV16240 tyrimo pacientų, kuriems taikyta Pegasys monoterapija ir kurie buvo įtraukti į ilgalaikio stebėjimo tyrimą, praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos ilgalaikės HbeAg serokonversijos dažnis buvo 48 % (73 iš 153). Pacientams, kuriems Pegasys monoterapija taikyta WV16241 tyrimo metu, praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos HBV DNR reakcijos ir ALT normalizavimosi dažnis atitinkamai buvo 42 % (41 iš 97) ir 59 % (58 iš 99).

### *Lėtinis hepatitas C*

#### Reakcijos nuspėjamumas

Žiūrėkite 4.2 skyrių, 2 lentelėje.

#### Reakcijos priklausomybė nuo dozės monoterapijos metu

Ciroze sergantiems pacientams nuo 180 mikrogramų dozės, tiesiogiai lyginant su 90 mikrogramų veiksmingumu, gauta geresnė ilgalaikė virusologinė reakcija, bet ciroze nesergantiems pacientams nuo 135 mikrogramų ir 180 mikrogramų dozių gauti rezultatai labai panašūs.

#### Patvirtinamieji klinikiniai tyrimai su dar negydytais suaugusiais pacientais

Visiems klinikiniams tyrimams buvo atrinkti interferonu negydyti pacientai, sirgę LHC, kurį patvirtino nustatomos HCV RNR koncentracijos serume, padidėjęs ALT aktyvumas (išskyrus NR16071 tyrimą) ir kepenų biopsija, rodanti lėtinį hepatitą atitinkančius pokyčius. NV15495 tyrimui specialiai atrinkti pacientai, kuriems histologiškai nustatyta kepenų cirozės (apie 80 %) arba ikicirozinio periodo (apie 20 %) diagnozė. Į NR15961 tyrimą buvo įtraukti tik ŽIV ir HCV koinfekuoti pacientai (žr. 21 lentelę). Šių pacientų ŽIV infekcija buvo stabili, ir vidutinis CD4 ląstelių skaičius – apie 500 ląstelių/mkl. Apie HCV monoinfekuočių pacientų ir ŽIV-HCV koinfekuočių pacientų gydymo režimą, gydymo trukmę ir tyrimo pasekmes žiūrėkite atitinkamai 13, 14, 15 ir 21 lenteles. Virusologinė reakcija buvo apibrėžiama kaip būklė, kai, matuojant COBAS AMPLICOR™ HCV testo 2.0 variantu (aptikimo riba 100 kopijų/ml, ekvivalentiškų 50 tarptautinių vienetų/ml), HCV RNR nebuvo nustatyta, o tvarus atsakas - kaip vienas neigiamas mėginys praėjus maždaug 6 mėnesiams nuo gydymo pabaigos.

**13 lentelė. LHC sergančių pacientų virusologinis atsakas**

|                                  | Pegasys monoterapija                              |   |  |   | Kombinuotas gydymas Pegasys   |   |  |
|----------------------------------|---|---|--|---|---|---|--|
|                                  | Nesergantiems ciroze ir ja sergantiems            |   | Sergantiems ciroze                               |   | Nesergantiems ciroze ir ja sergantiems  |   |  |
|                                  | NV15496+NV15497 + NV15801 tyrimas                 |   | NV15495 tyrimas                                  |   | NV15942 tyrimas   | NV15801 tyrimas   |  |
|                                  | Pegasys<br>180 µg<br><br>(N = 701)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2a<br>6 MTV/3 MTV<br>ir<br>3 MTV<br><br>(N = 478)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>(N = 87)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2a<br>3 MTV<br><br>(N = 88)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 436)<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 453)<br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2b<br>3 MTV<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200<br>mg<br><br>(N = 444)<br>48 savaitės |
| Reakcija<br>baigus<br>gydyti     | 55 - 69 %   | 22 - 28 %   | 44 %   | 14 %  | 68 %  | 69 %  | 52 %   |
| Visiška<br>ilgalaikė<br>reakcija | 28 - 39 %   | 11 - 19 %   | 30 %*  | 8 %*  | 63 %  | 54 %**  | 45 %**   |

\* skirtumo nuo 11 % iki 33 % - 95 % PI

\*\* skirtumo nuo 3 % iki 16 % - 95 % PI

p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = 0,001

p-reikšmė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = 0,003

Tik HCV infekuotų pacientų, gydytų Pegasys bei ribavirino deriniu, virusologinių reakcijų, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą esančią viremiją, taip pat atsižvelgiant į genotipą, prieš gydymą esančią viremiją ir greitą virusologinį atsaką 4-ąją savaitę, suma pateikta atitinkamai 14 ir 15 lentelėse. NV15942 tyrimo rezultatai suteikia loginį pagrindą rekomenduojamiems gydymo režimams, remiantis genotipo, pradinės viremijos ir virusologinio atsako 4-ąją savaitę rodmenimis (žr. 1, 14 ir 15 lenteles).

Esanti arba nesanti cirozė apskritai neturėjo įtakos gydymo režimų skirtumui; dėl to gydymo rekomendacijos, kai yra 1, 2 ar 3 virusų genotipas, nuo šios charakteristikos pradinio lygmens nepriklauso.



**14 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, po LHC sirgusių pacientų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                      | NV15942 tyrimas   |   |   |   | NV15801 tyrimas   |  |
|----------------------|---|---|---|---|---|--|
|                      | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>800 mg<br><br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>800 mg<br><br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br><br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės | Interferonas<br>alfa-2b<br>3 MTV<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br><br>48 savaitės |
| <b>Genotipas 1</b>   | 29 %  | 42 %  | 41 %  | 52 % (142/271)*   | 45 %  | 36 %   |
| Neryški viremija     | (29/101)  | (49/118)*   | (102/250)*  | 65 % (55/85)  | (134/298)   | (103/285)  |
| Ryški viremija       | 41 % (21/51)  | 52 % (37/71)  | 55 % (33/60)  | 47 % (87/186)   | 53 % (61/115)   | 44 % (41/94)   |
|                      | 16 % (8/50)   | 26 % (12/47)  | 36 % (69/190)   |   | 40 % (73/182)   | 33 % (62/189)  |
| <b>Genotipas 2/3</b> | 84 % (81/96)  | 81 %  | 79 % (78/99)  | 80 % (123/153)  | 71 %  | 61 % (88/145)  |
| Neryški viremija     | 85 %  | (117/144)   | 88 % (29/33)  | 77 % (37/48)  | (100/140)   | 65 % (34/52)   |
| Ryški viremija       | (29/34)   | 83 % (39/47)  | 74 % (49/66)  | 82 % (86/105)   | 76 % (28/37)  | 58 % (54/93)   |
|                      | 84 %  | 80 % (78/97)  |   |   | 70 % (72/103)   |  |
|                      | (52/62)   |   |   |   |   |  |
| <b>Genotipas 4</b>   | (0/5)   | (8/12)  | (5/8)   | (9/11)  | (10/13)   | (5/11)   |

Neryški viremija = ≤ 800000 TV/ml; ryški viremija = > 800000 TV/ml.

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 48 savaites, palyginti su Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg 48 savaites: pranašumo santykis (95 % PI) = 1,52 (1,07 - 2,17); p-reiškė (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas) = 0,020

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 48 savaites, palyginti su Pegasys 180 µg ir ribavirino 1000/1200 mg 24 savaites: pranašumo santykis (95 % PI) = 2,12 (1,30 - 3,46); p-reiškė (stratifikuotas Cochran-Mantel-Haenszel testas) = 0,002.

Galimybė 1 ir 4 genotipų virusais užsikrėtusių pacientų gydymą sutrumpinti iki 24 savaičių buvo nagrinėta remiantis tvari ir greitu virusologiniu atsaku, pastebėtu pacientams, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas 4-ąją savaitę NV15942 ir ML17131 tyrimų metu (žr. 15 lentelę).

**15 lentelė. LHC sergančių pacientų tvarus virusologinis atsakas, remiantis greitu virusologiniu atsaku 4-ąją savaitę į genotipo 1 ir 4 HCV, po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                              | NV15942 tyrimas   |   | ML17131 tyrimas   |
|------------------------------|---|---|---|
|                              | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>24 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas<br>1000/1200 mg<br>24 savaitės |
| <b>Genotipas 1, GVA</b>      | 90 % (28/31)  | 92 % (47/51)  | 77 % (59/77)  |
| Neryški viremija             | 93 % (25/27)  | 96 % (26/27)  | 80 % (52/65)  |
| Ryški viremija               | 75 % (3/4)  | 88 % (21/24)  | 58 % (7/12)   |
| <b>Genotipas 1, GVA nėra</b> | 24 % (21/87)  | 43 % (95/220)   | -   |
| Neryški viremija             | 27 % (12/44)  | 50 % (31/62)  | -   |
| Ryški viremija               | 21 % (9/43)   | 41 % (64/158)   | -   |
| <b>Genotipas 4, GVA</b>      | (5/6)   | (5/5)   | 92 % (22/24)  |
| <b>Genotipas 4, GVA nėra</b> | (3/6)   | (4/6)   | -   |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; ryški viremija = > 800 000 TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę ir HCV RNR neaptinkama 24-ąją savaitę

Nors ir riboti, tyrimų duomenys parodė, kad gydymo sutrumpinimas iki 24 savaičių gali būti susijęs su didesne atkryčio rizika (žr. 16 lentelę).

**16 lentelė. Visų pacientų, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas, virusologinės reakcijos atkrytis pabaigus gydymą**

|                         | NV15942 tyrimas  |  | NV15801 tyrimas  |
|-------------------------|--|--|--|
|                         | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 24 savaitės | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės |
| <b>Genotipas 1, GVA</b> | 6,7 % (2/30)   | 4,3 % (2/47)   | 0 % (0/24)   |
| Neryški viremija        | 3,8 % (1/26)   | 0 % (0/25)   | 0 % (0/17)   |
| Ryški viremija          | 25 % (1/4)   | 9,1 % (2/22)   | 0 % (0/7)  |
| <b>Genotipas 4, GVA</b> | (0/5)  | (0/5)  | 0 % (0/4)  |

Gydymo trukmės sutrumpinimo iki 16 savaičių galimybė pacientams, infekuotiems genotipo 2 arba 3 virusais, buvo tirta remiantis stebėtu tvariu virusologiniu atsaku pacientams, kuriems NV17317 tyrimo metu buvo greitas virusologinis atsakas 4-ąją savaitę (žr. 17 lentelę).

NV17317 tyrimo metu, kai gydyti genotipo 2 arba 3 virusais infekuoti pacientai, visiems pacientams skirta Pegasys po 180 mikrogramų kas savaitę ir ribavirino po 800 mg; pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į gydomus 16 arba 24 savaites. Apibendrinus, gydant 16 savaičių tvarus virusologinis atsakas buvo pasiekiamas rečiau (65 %), nei gydant 24 savaites (76 %) ( $p < 0,0001$ ).

Tvarus virusologinis atsakas, pasiektas gydant 16 savaičių arba 24 savaites, taip pat buvo nagrinėtas atliekant pacientų, kurių HCV RNR rodmuo 4-ąją savaitę buvo neigiamas ir prieš pradėdant tyrimą viremija buvo nedidelė, pogrupių retrospektyvinę analizę (žr. 17 lentelę).

**17 lentelė. LHC sergančių pacientų tvarus virusologinis atsakas bendrai ir atsižvelgiant į greitą virusologinį atsaką 4-ąją savaitę į 2 arba 3 genotipo HCV po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

|                                | NV17317 tyrimas                                  |  |                                      | p reikšmė    |
|--------------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------|
|                                | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 800 mg 16 savaičių | Pegasys 180 µg ir ribavirinas 800 mg 24 savaitės | Gydymo rezultatų skirtumas [95 % PI] |              |
| <b>Genotipas 2 arba 3</b>      | 65 % (443/679)                                   | 76 % (478/630)                                   | -10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]           | $P < 0,0001$ |
| <b>Genotipas 2 arba 3, GVA</b> | 82 % (378/461)                                   | 90 % (370/410)                                   | -8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]             | $P = 0,0006$ |
| Neryški viremija               | 89 % (147/166)                                   | 94 % (141/150)                                   | -5,4 % [-12 %; 0,9 %]                | $P = 0,11$   |
| Ryški viremija                 | 78 % (231/295)                                   | 88 % (229/260)                                   | -9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]             | $P = 0,002$  |

Neryški viremija =  $\leq 800\,000$  TV/ml; Ryški viremija =  $> 800\,000$  TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

Šiuo metu nėra aišku, ar aukštesnė ribavirino dozė (1000/1200 mg per parą, pagal kūno svorį) lemia didesnę IVR dažnį, nei sutrumpintas iki 16 savaičių gydymas 800 mg per parą doze.

Šie duomenys rodo, kad gydymo sutrumpinimas iki 16 savaičių yra susijęs su didesne recidyvo rizika (žr. 18 lentelę).

**18 lentelė. Virusologinio atsako atkrytis pabaigus gydyti 2 arba 3 genotipo virusais infekuotus pacientus, kuriems buvo greitas virusologinis atsakas**

|                                    | NV17317 tyrimas   |   |  |           |
|------------------------------------|---|---|--|-----------|
|                                    | Pegasys 180 µg<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>16 savaitių | Pegasys 180 µg<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>24 savaitės | Gydymo rezultatų<br>skirtumas<br>[95 % PI] | p reikšmė |
| <b>Genotipas 2 arba 3,<br/>GVA</b> | 15 % (67/439)   | 6 % (23/386)  | 9,3 % [5,2 %; 13,6 %]                      | P <0,0001 |
| Neryški viremija                   | 6 % (10/155)  | 1 % (2/141)   | 5 % [0,6 %; 10,3 %]                        | P=0,04    |
| Ryški viremija                     | 20 % (57/284)   | 9 % (21/245)  | 11,5 % [5,6 %; 17,4 %]                     | P=0,0002  |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; Ryški viremija = > 800 000 TV/ml

GVA = greitas virusologinis atsakas (HCV RNR neaptinkama) 4-ąją savaitę

Didesnis Pegasys veiksmingumas, palyginus su interferono alfa-2a poveikiu, taip pat yra įrodytas histologiškai, įskaitant ciroze sergančius pacientus ir (arba) ŽIV-HCV koinfekuotus pacientus.

Lėtinis hepatitis C į ankstesnį gydymą nereagavusiems suaugusiems pacientams

MV17150 tyrimo metu pacientai, kurie nereagavo į ankstesnį gydymą pegiliuotu interferonu alfa-2b + ribavirinas, buvo randomizuoti į keturias skirtingai gydomų pacientų grupes:

- Pegasys po 360 µg per savaitę 12 savaitių, paskui po 180 µg per savaitę dar 60 savaitių;
- Pegasys po 360 µg per savaitę 12 savaitių, paskui po 180 µg per savaitę dar 36 savaites;
- Pegasys po 180 µg per savaitę 72 savaites;
- Pegasys po 180 µg per savaitę 48 savaites.

Visiems pacientams kartu su Pegasys buvo skiriama ribavirino (1000 arba 1200 mg per parą).

Pabaigus gydymą visų grupių pacientai buvo stebimi 24 savaites.

Daugeriopa regresija ir bendros grupių duomenų analizės, vertinančios gydymo trukmės ir indukcinio dozavimo įtaką, aiškiai nustatė, kad siekiant sukelti ilgalaikę virusologinę reakciją, 72 savaitių gydymo trukmė buvo svarbiausia. Ilgalaikės virusologinės reakcijos (IVR) skirtumai, atsižvelgiant į gydymo trukmę, demografiją ir geriausią atsaką į ankstesnį gydymą, pateikti 19 lentelėje.

**19 lentelė. Virusologinis atsakas (VA) 12-ąją savaitę ir tvarus virusologinis atsakas (IVA) pacientams, kuriems po gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu 12-ąją savaitę buvo virusologinis atsakas, o jie anksčiau į gydymą peginterferonu alfa-2b + ribavirinu nereagavo**

| <b>MV17150 tyrimas</b>                           |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 72 arba 48 savaitės (N = 942) Pacientai, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>a</sup> (N = 876)</b> | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 72 savaitės (N = 473) IVR pacientams, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>b</sup> (N = 100)</b> | <b>Pegasys 360/180 arba 180 µg ir ribavirinas 1000/1200 mg 48 savaitės (N = 469) IVR pacientams, kuriems yra VR 12 savaitę<sup>b</sup> (N = 57)</b> |
| <b>Iš viso</b>                                   | 18 % (157/876)  | 57 % (57/100)  | 35 % (20/57)  |
| Neryški viremija                                 | 35 % (56/159)   | 63 % (22/35)   | 38 % (8/21)   |
| Ryški viremija                                   | 14 % (97/686)   | 54 % (34/63)   | 32 % (11/34)  |
| <b>Genotipas 1/4</b>                             | 17 % (140/846)  | 55 % (52/94)   | 35 % (16/46)  |
| Neryški viremija                                 | 35 % (54/154)   | 63 % (22/35)   | 37 % (7/19)   |
| Ryški viremija                                   | 13 % (84/663)   | 52 % (30/58)   | 35 % (9/26)   |
| <b>Genotipas 2/3</b>                             | 58 % (15/26)  | (4/5)  | (3/10)  |
| Neryški viremija                                 | (2/5)   | —  | (1/2)   |
| Ryški viremija                                   | (11/19)   | (3/4)  | (1/7)   |
| <b>Būklė, atsižvelgiant į cirozę</b>             |   |  |   |
| Cirozė yra                                       | 8 % (19/239)  | (6/13)   | (3/6)   |
| Cirozės nėra                                     | 22 % (137/633)  | 59 % (51/87)   | 34 % (17/50)  |
| <b>Geriausias atsakas ankstesnio gydymo metu</b> |   |  |   |
| HCV RNR sumažėjo <sup>3</sup> 2log <sub>10</sub> | 28 % (34/121)   | 68 % (15/22)   | (6/12)  |
| HCV RNR sumažėjo <2log <sub>10</sub>             | 12 % (39/323)   | 64 % (16/25)   | (5/14)  |
| Geriausio ankstesnio atsako nebuvo               | 19 % (84/432)   | 49 % (26/53)   | 29 % (9/31)   |

Ryški viremija = > 800 000 TV/ml, neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml;

a Pacientai, kuriems 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas (HCV RNR neaptinkama, <50 TV/ml), t.y. pacientai, kuriems, kaip manoma, virusologinis atsakas 12-ąją savaitę yra. Pacientų, kurių HCV RNR rezultatų 12-ąją savaitę nėra, duomenys į analizę neįtraukti.

b Pacientai, kuriems 12-ąją savaitę virusų nuslopinimas pasiektas, bet nėra HCV RNR rezultatų stebėjimo periodo pabaigoje, jie laikomi nereagavusiais.

HALT-C tyrimo metu LHC ir kepenų progresuojančia fibroze arba ciroze sirgę pacientai, kurie nereagavo taikant ankstesnę monoterapiją interferonu alfa arba pegiliuotu interferonu alfa, taip pat derinant gydymą jais su ribavirinu, buvo gydyti Pegasys preparatu po 180 µg per savaitę ir ribavirinu po 1000/1200 mg per parą. Pacientai, kuriems po 20 savaitių gydymo HCV RNR buvo neaptinkama, toliau buvo gydomi Pegasys ir ribavirino deriniu iš viso 48 savaites, paskui, baigus gydymą, stebimi 24 savaites. Tvaraus virusologinio atsako tikimybė, atsižvelgiant į ankstesnio gydymo režimą, yra skirtinga; žr. 20 lentelę.

**20 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas HALT-C tyrimo metu, atsižvelgiant į nereagavusios į ankstesnį gydymą populiacijos gydymo režimą**

| Ankstesnis gydymas                     | Pegasys 180 µg<br>ir<br>ribavirinas 1000/1200 mg<br>48 savaites |
|--|---|
| Interferonas                           | 27 % (70/255)   |
| Pegiliuotas interferonas               | 34 % (13/38)  |
| Interferonas + ribavirinas             | 13 % (90/692)   |
| Pegiliuotas interferonas + ribavirinas | 11 % (7/61)   |

ŽIV-HCV koinfekuoti pacientai

ŽIV-HCV koinfekuotų pacientų, kuriems taikyta Pegasys monoterapija, taip pat gydytiems Pegasys ir ribavirino deriniu, virusologinės reakcijos, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, yra apibendrintos žemiau pateiktoje 21 lentelėje.

**21 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas, atsižvelgiant į genotipą ir prieš gydymą buvusią viremiją, po ŽIV ir HCV koinfekuotų pacientų gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu**

| NR15961 tyrimas      |  |  |  |
|----------------------|--|--|--|
|                      | Interferonas alfa-2a<br>3 MTV<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>placebas<br>48 savaitės | Pegasys<br>180 µg<br>ir<br>ribavirinas 800 mg<br>48 savaitės |
| Iš viso pacientų     | 12 % (33/285)*   | 20 % (58/286)*                                     | 40 % (116/289)*  |
| <b>Genotipas 1</b>   | 7 % (12/171)   | 14 % (24/175)                                      | 29 % (51/176)  |
| Neryški viremija     | 19 % (8/42)  | 38 % (17/45)                                       | 61 % (28/46)   |
| Ryški viremija       | 3 % (4/129)  | 5 % (7/130)  | 18 % (23/130)  |
| <b>Genotipas 2/3</b> | 20 % (18/89)   | 36 % (32/90)                                       | 62 % (59/95)   |
| Neryški viremija     | 27 % (8/30)  | 38 % (9/24)  | 61 % (17/28)   |
| Ryški viremija       | 17 % (10/59)   | 35 % (23/66)                                       | 63 % (42/67)   |

Neryški viremija = ≤ 800 000 TV/ml; ryški viremija = > 800 000 TV/ml.

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg, palyginus su interferono alfa-2a 3 MTV ir ribavirino 800 mg: pranašumo santykis (95 % PI) = 5,40 (3,42 - 8,54); p-reiškė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0001

\* Pegasys 180 µg ir ribavirino 800 mg, palyginus su Pegasys 180 g: pranašumo santykis (95 % PI) = 2,89 (1,93 - 4,32); p-reiškė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0001

\* Interferono alfa-2a 3 MTV ir ribavirino 800 mg, palyginus su Pegasys 180 µg; pranašumo santykis (95 % PI) = 0,53 (0,33 - 0,85); p-reiškė (stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* testas) = < 0,0084

Paskesnio tyrimo (NV18209) metu buvo lyginamas ŽIV ir genotipo 1 HCV koinfekuotų pacientų gydymas, skiriant Pegasys po 180 mikrogramų per savaitę ir ribavirino 800 mg ar 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (<sup>3</sup> 75 kg) per parą 48 savaites. Šis tyrimas neturėjo įtakos veiksmingumo vertinimui. Saugumo pobūdis abiejose ribavirino grupėse atitiko žinomą gydymo Pegasys ir ribavirino deriniu saugumo pobūdį ir jokių svarbių skirtumų neparodė, išskyrus nežymų anemijos atvejų padidėjimą grupėje, gaunančioje didelę ribavirino dozę.

HCV infekuoti pacientai, kurių ALT aktyvumas normalus

NR16071 tyrimo metu HCV infekuoti pacientai, kurių ALT aktyvumas buvo normalus, atlikus jų randomizaciją, gydyti Pegasys po 180 mikrogramų per savaitę ir ribavirino po 800 miligramų per parą deriniu 24 arba 48 savaites, o baigus gydyti stebėti 24 savaites arba išvis negydyti 72 savaites. Pranešama, kad šio tyrimo metu taikyti gydymo režimai sukėlė panašią ilgalaikę virusologinę reakciją (IVR) kaip atitinkamas gydymas NV15942 tyrimo metu.

Klinikinis tyrimas YV25718 buvo atliktas su anksčiau negydytais vaikais nuo 3 iki 17 metų (51 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus), sirgusiais HBeAg teigiamą rodmenį turėjusiu LHB, kurių ALT aktyvumas buvo > VNR, bet < 10xVNR, dviejuose kraujo bandiniuose, paimtuose per 6 mėnesius prieš pirmąją tiriamojo vaistinio preparato dozę darant 14 dienų ar didesnę pertrauką. Kepenų ciroze sirgę pacientai į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami. Iš viso 151 pacientas be pažengusios fibrozės buvo atsitiktine tvarka santykiu 2:1 suskirstyti į Pegasys (A grupė, n = 101) ir negydymo kontrolės (B grupė, n = 50) grupes. Pacientams, kuriems buvo nustatyta pažengusi fibrozė, buvo paskirtas gydymas Pegasys (C grupė, n = 10). A ir C grupių pacientai (n = 111) 48 savaites buvo gydomi Pegasys vieną kartą per savaitę doze pagal KPP kategorijas, o B grupės pacientai 48 savaites (pagrindinis stebėsenos laikotarpis) buvo stebimi. B grupės pacientai turėjo galimybę po 48-osios pagrindinio stebėjimo laikotarpio savaitės pasirinkti gydymą Pegasys. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites po gydymo (A ir C grupių), arba po pagrindinio stebėsenos laikotarpio (B grupės). Po 24-osios stebėsenos savaitės apsilankymo A, B ir C grupių pacientai pradėjo ilgalaikę stebėseną (trukšiančią 5 metus po gydymo pabaigos). Atsako dažniai A ir B grupėse tuo 24 savaičių stebėsenos laikotarpio pabaigoje yra pateikti 22 lentelėje. Veiksmingumo atsakas C grupėje į gydymą Pegasys atitiką stebėtą A grupėje. Veiksmingumas prieš kitus nei A – D genotipų HBV su vaikais nenustatytas.

**22 lentelė. LHB sergančių vaikų serologinis, virusologinis ir biocheminis atsakas**

|                        | <b>Grupė A<br/>(gydymas Pegasys)<br/>(N = 101)</b> | <b>Grupė B**<br/>Negydyti<br/>(N = 50)</b> | <b>Šansų<br/>santykis<br/>(95 % PI)</b> | <b>p-vertė</b>        |
|------------------------|--|--|---|-----------------------|
| HBeAg serokonversija   | 25,7 % <sup>1</sup>                                | 6,0 %                                      | 5,4<br>(1,5 – 19,2)                     | 0,0043 <sup>1</sup>   |
| HBV DNR < 20000 TV/ml* | 33,7 % <sup>2</sup>                                | 4,0 %                                      | 12,2<br>(2,9 – 108,3)                   | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBV DNR < 2000 TV/ml   | 28,7 % <sup>3</sup>                                | 2,0 %                                      | 19,7<br>(3,0 – 822,2)                   | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| ALT normalus           | 51,5 % <sup>4</sup>                                | 12,0 %                                     | 7,8<br>(2,9 – 24,1)                     | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBsAg serokonversija   | 7,9 % <sup>5</sup>                                 | 0,0 %                                      | -                                       | 0,0528 <sup>2</sup>   |
| HBsAg išnykimas        | 8,9 % <sup>6</sup>                                 | 0,0 %                                      | -                                       | 0,0300 <sup>2</sup>   |

\* Panašu į vertinamąją baigtį HBV DNR < 10<sup>5</sup> kopijų/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV DNR (TV/ml) = HBV DNR (kopijų/ml) / 5,26

\*\* Pacientai, kuriems gydymas buvo pakeistas į gydymą Pegasys po pagrindinio stebėsenos laikotarpio ir nesulaukus 24-osios stebėsenos savaitės, buvo priskaičiuoti kai nereagavę į gydymą.

<sup>1</sup> (Cochran-Mantel-Haenszel testas, stratifikuotas pagal genotipą (A lyginant su ne-A) ir prieš pradedant tyrimą buvusį ALT aktyvumą (< 5 × VNR ir ≥ 5 × VNR))

<sup>2</sup> Fišerio tikslusis kriterijus

D genotipo HBV užsikrėtusių pacientų, taip pat pacientų, kurių ALT aktyvumas prieš pradedant tyrimą nebuvo padidėjęs arba minimaliai padidėjęs, atsako HBeAg serokonversijos dažnis buvo mažesnis (žr 23 lentelę).

23 lentelė. HBeAg serokonversijos dažnis (%) pagal HBV genotipą ir prieš pradedant tyrimą buvusį ALT aktyvumą

|                     | <b>Grupė A<br/>(gydymas Pegasys)<br/>(N = 101)</b> | <b>Grupė B**<br/>Negydyti<br/>(N = 50)</b> | <b>Šansų santykis<br/>(95 % PI)</b> |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|
| HBV genotipas A     | 3 iš 9 (33,3 %)                                    | 1 iš 3 (33,3 %)                            | 1,0 (0,04; 78,4)                    |
| B                   | 7 iš 21 (33,3 %)                                   | 0 iš 6 (0,0 %)                             | -                                   |
| C                   | 13 iš 34 (38,2 %)                                  | 1 iš 23 (4,3 %)                            | 13,62 (1,7; 604,5)                  |
| D*                  | 3 iš 31 (9,7 %)                                    | 1 iš 18 (5,6 %)                            | 1,8 (0,1; 101,2)                    |
| Kiti                | 0 iš 6 (0,0 %)                                     | 0 iš 0                                     | -                                   |
| ALT < 1xVNR         | 0 iš 7 (0,0 %)                                     | 0 iš 5 (0,0 %)                             | -                                   |
| >=1xVNR - < 1,5xVNR | 2 iš 22 (9,1 %)                                    | 0 iš 8 (0,0 %)                             | -                                   |
| >=1,5xVNR - < 2xVNR | 7 iš 19 (36,8 %)                                   | 0 iš 11 (0,0 %)                            | -                                   |
| >=2xVNR - < 5xVNR   | 15 iš 43 (34,9 %)                                  | 1 iš 17 (5,9%)                             | 8,6 (1,1; 383,0)                    |
| >=5xVNR - < 10xVNR  | 2 iš 8 (25,0 %)                                    | 2 iš 9 (22,2%)                             | 1,2 (0,06; 20,7)                    |
| >=10xVNR            | 0 iš 2 (0,0 %)                                     | 0 iš 0                                     | -                                   |

\* D genotipu užsikrėtusių pacientų pogrupyje, pacientų, kurių organizme ALT aktyvumas prieš pradedant tyrimą buvo < 1,5 x VNR (13 iš 31), lyginant su kitų genotipų grupėmis (16 iš 70).

\*\* Pacientams, kuriems gydymas Pegasys buvo paskirtas pasibaigus pagrindinės stebėsenos laikotarpiui ir prieš 24-ąją savaitę, buvo priskirti nereagavusėms į gydymą.

Nedidelio kiekio duomenų žvalgomoji analizė rodo, kad HBeAg serokonversiją 24-ąją stebėsenos savaitę labiau tikėtina pasieks vaikai, kurių organizme HBV-DNR sumažėjimas 12-ąją gydymo savaitę buvo didesnis (24 lentelė).

24 lentelė. HBeAg serokonversijos dažniai (%) pagal HBV DNR sumažėjimą nuo buvusio prieš padedant tyrimą iki 12-osios savaitės Pegasys gydant vaikus

|                                 | HBeAg serokonversijos dažniai | Pagal HBV DNR (TV/ml) sumažėjimą nuo buvusio prieš padedant tyrimą iki 12-osios savaitės |                                       |  |
|---------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|
|                                 |                               | < 1 log <sub>10</sub> sumažėjimas  | 1 - < 2 log <sub>10</sub> sumažėjimas | <sup>3</sup> 2 log <sub>10</sub> sumažėjimas |
| <b>Visi genotipai (N = 101)</b> |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 26 iš 101 (25,7 %)            | 6 iš 44 (13,6 %)   | 5 iš 24 (20,8 %)                      | 15 iš 30 (50,0 %)                            |
| <b>Genotipas-A (N = 9)</b>      |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 3 iš 9 (33,3 %)               | 0 iš 6 (0,0 %)   | 2 iš 2 (100,0 %)                      | 1 iš 1 (100,0 %)                             |
| <b>Genotipas-B (N = 21)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 7 iš 21 (33,3 %)              | 1 iš 6 (16,7 %)  | 1 iš 5 (20,0 %)                       | 5 iš 10 (50,0 %)                             |
| <b>Genotipas-C (N = 34)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 13 iš 34 (38,2 %)             | 3 iš 10 (30,0 %)   | 2 iš 12 (16,7 %)                      | 8 iš 12 (66,7 %)                             |
| <b>Genotipas-D (N = 31)</b>     |                               |  |                                       |  |
| Reagavę į gydymą                | 3 iš 31 (9,7 %)               | 2 iš 20 (10,0 %)   | 0 iš 5 (0,0 %)                        | 1 iš 5 (20,0 %)                              |

### Lėtinis hepatitas C

Tyrėjų remiamo CHIPS tyrimo (Lėtinio hepatito C tarptautinio pediatriinio tyrimo) metu 65 vaikai ir paaugliai (6-18 metų), infekuoti lėtinio hepatito C virusais, buvo gydyti Pegasys po 100 µg /m<sup>2</sup> į poodį kartą per savaitę ir ribavirinu po 15 mg/kg per parą 24 savaites (2 ir 3 genotipas) arba 48 savaites (visi kiti genotipai). Preliminarūs ir negausūs saugumo duomenys parodė, kad akivaizdaus nukrypimo nuo šio derinio žinomo saugumo profilio infekuotiems lėtinio HCV suaugusiesiems nėra, bet, svarbu, kad negauta pranešimų apie galimą poveikį augimui. Veiksmingumo rezultatai buvo panašūs į tuos, kurie nustatyti suaugusiesiems.

Klinikinio tyrimo NV17424 (PEDS-C) metu anksčiau negydyti vaikai nuo 5 iki 17 metų amžiaus (iš jų 55 % buvo jaunesni kaip 12 metų), sirgę kompensuotu LHC (HCV RNR buvo aptinkama), buvo 48 savaites gydomi Pegasys 180 µg /1,73 m<sup>2</sup> KPP vieną kartą per savaitę dozės ir ribavirino 15 mg/kg per parą dozės deriniu arba tik Pegasys. Pabaigus gydymą visi pacientai buvo stebimi dar 24 savaites.

Pradinis gydymas Pegasys ir ribavirino deriniu buvo taikytas iš viso 55 pacientams, iš jų mergaičių - 51 %, baltosios rasės – 82 %, o 82 % buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai šiems pacientams yra apibendrinti 25 lentelėje.

**25 lentelė. Tvarus virusologinis atsakas NV17424 klinikinio tyrimo metu**

|                                    | <b>Pegasys<br/>180 µg x KPP/1,73 m<sup>2</sup> + ribavirino 15 mg/kg (N<br/>= 55)*</b> |
|------------------------------------|--|
| <b>Visi HCV genotipai**</b>        | 29 (53 %)  |
| <b>1-ojo genotipo HCV</b>          | 21 iš 45 (47 %)  |
| <b>2-ojo ir 3-ojo genotipo HCV</b> | 8 iš 10 (80 %)   |

\*Rezultatai rodo nebeaptinkamą HCV RNR kiekį, apibrėžiamą kaip HCV RNR kiekis, 24-ąją savaitę po gydymo mažesnis kaip 50 TV/ml, tiriant AMPLICOR HCV v2 testu.

\*\*Planinio gydymo trukmė buvo 48 savaitės, nepriklausomai nuo genotipo.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Sušvirkštus į poodį vienkartinę 180 mikrogramų Pegasys dozę sveikiems žmonėms, praėjus 3 – 6 valandoms, peginterferono alfa-2a koncentraciją serume jau galima išmatuoti. Per 24 valandas koncentracija serume pasiekia apie 80 % didžiausios koncentracijos. Vykstant Pegasys rezorbcijai, didžiausia jo koncentracija serume susidaro praėjus 72-96 valandoms po injekcijos. Absoliutus Pegasys biologinis prieinamumas – 84 % – yra panašus kaip vartojant interferoną alfa-2a.

### Pasiskirstymas

Kaip matyti pagal pasiskirstymo tūrį ( $V_d$ ), kuris po intraveninės injekcijos žmonėms yra nuo 6 iki 14 litrų (nusistovėjus pastoviai vaisto koncentracijai), peginterferono alfa-2a daugiausia randama cirkuliuojančiame kraujyje ir tarpląsteliname skystyje. Iš atliktų bandymų su žiurkėmis matyti, kad pagal masės balansą, pasiskirstymo audiniuose ir viso organizmo autoradioluminografinių tyrimų duomenis be didelės peginterferono alfa-2a koncentracijos kraujyje jo dar randama kepenyse, inkstuose ir kaulų čiulpuose.

### Biotransformacija

Pegasys metabolizmas pilnutinai neatskleistas; tačiau tyrimai su žiurkėmis rodo, kad daugiausia radioaktyviai žymėtų medžiagų pašalinama per inkstus.

### Eliminacija

Žmonėms sisteminis peginterferono alfa-2a klirensas yra apie 100 kartų mažesnis nei natūralaus interferono alfa-2a. Sušvirkštus į veną peginterferono alfa-2a sveikiems žmonėms galutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 60-80 valandų, palyginti su standartinio interferono 3-4 valandomis. Sušvirkštus vaisto į poodį pacientams, galutinis pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis – vidutiniškai 160 valandų (84–353 valandos). Galutinis pusinės eliminacijos periodas gali atspindėti ne tik junginio eliminaciją, bet gali taip pat priklausyti nuo ilgalaikės Pegasys rezorbcijos.

### Tiesinis/ netiesinis pobūdis

Po Pegasys kartotinio vartojimo kartą per savaitę pastebėta, kad ir sveikiems žmonėms, ir sergantiems lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C pacientams Pegasys organizme daugėja proporcingai dozei.

LHB arba LHC sirgusiems pacientams, vartojusiems peginterferoną alfa-2a vieną kartą per savaitę 6-8 savaites, jo koncentracija, palyginti su koncentracija po vienkartinės dozės, padidėja 2-3 kartus. Po 8 savaitių, vartojant vaisto kartą per savaitę, jis daugiau jau nebesikaupia. Po 48 savaitių gydymo nustatytas didžiausias santykis tarp didžiausios ir mažiausios koncentracijos – apie 1,5-2. Peginterferono alfa-2a koncentracijos serume išsilaiko visą vieną savaitę (168 valandas).



### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Klinikinio tyrimo metu buvo vertinti 50 lėtiniu hepatitu C sirgusių pacientų, kuriems dėl vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml / min) arba sunkaus (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml / min) inkstų funkcijos sutrikimo arba galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) buvo nuolat atliekama hemodializė (HD). Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą turėjusių pacientų, gydytų Pegasys 180 µg vieną kartą per savaitę doze, plazmoje susidariusi ekspozicija peginterferonu alfa-2a buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydytų Pegasys 180 µg vieną kartą per savaitę doze, plazmoje susidarė 60 % didesnė ekspozicija peginterferonu alfa-2a, negu pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, todėl Pegasys dozė, skiriamą sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, rekomenduojama sumažinti iki 135 µg vieną kartą per savaitę. 13 GSIL sirgusių pacientų, kuriems reikėjo nuolatinės HD, švirkščiant Pegasys 135 µg vieną kartą per savaitę, plazmoje susidarė 34 % mažesnė ekspozicija peginterferonu alfa-2a, nei pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali. Vis dėlto keletas nepriklausomų tyrimų įrodo, kad GSIL sergantiems pacientams 135 µg dozė yra saugi, veiksminga ir gerai toleruojama (žr. 4.2 skyrių).

### Lytis

Po vienkartinės Pegasys injekcijos į poodį jo farmakokinetika sveikų vyrų ir moterų organizme buvo panaši.

### Vaikų populiacija

Taikant populiacijos farmakokinetikos modelį, Pegasys farmakokinetika yra apibūdinta LHB sirgusių vaikų organizme (YV25718), taip pat LHC sirgusių vaikų organizme (NR16141). Abiejų klinikinių tyrimų metu Pegasys menamasis klirensas ir menamasis pasiskirstymo tūris buvo tiesiškai susijęs su kūno dydžiu, t. y., arba KPP (NR16141), arba kūno mase (YV25718).

Klinikinio tyrimo YV25718 duomenimis, FK subtyrime dalyvavo 31 LHB sirgęs vaikas nuo 3 iki 17 metų amžiaus, kuriems Pegasys buvo skirtas pagal KPP kategorijas. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu, vidutinė ekspozicija (AUC) per dozavimo intervalą kiekvienoje KPP kategorijoje buvo panaši į tą, kuri stebėta suaugusiesiems vartojus 180 µg dozę.

Minėto klinikinio tyrimo NR16141 metu 14 lėtiniu hepatitu C sirgusių vaikų nuo 2 iki 8 metų amžiaus vartojo tokią Pegasys monoterapijos dozę: 180 µg x vaiko KPP/1,73 m<sup>2</sup>. Po šio tyrimo sudarytas FK modelis rodo KPP tiesinę įtaką menamam šio vaistinio preparato klirensui visose tirtose amžiaus grupėse. Taigi, kuo mažesnis vaiko KPP, tuo mažesnis šio vaistinio preparato klirensas ir didesnė ekspozicija. Manoma, kad vidutinė ekspozicija (AUC) tarp dozių yra nuo 25 % iki 70 % didesnė už stebėtą suaugusių pacientų, vartojusių stabilią 180 µg dozę, organizme.

### Senyvi pacientai

Vyresniems nei 62 metų žmonėms po vienkartinės 180 mikrogramų Pegasys injekcijos į poodį jo rezorbcija, palyginti su jaunų žmonių, vėlavo, bet truko ilgiau (vyresnių nei 62 metų žmonių t<sub>max</sub> – 115 valandų, jaunų - 82 valandos). AUC šiek tiek padidėja (atitinkamai 1663 ir 1295 ng·h/ml), bet vyresnių nei 62 metų žmonių didžiausios koncentracijos buvo panašios (9,1 ir 10,3 ng/ml). Atsižvelgiant į ekspoziciją vaistui, farmakodinaminę reakciją ir toleravimą, senyviems pacientams Pegasys dozių mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Sveikų žmonių ir sergančių hepatitu B ar hepatitu C pacientų organizme Pegasys farmakokinetika buvo panaši. Pastebėta, kad sergančių ciroze (Child-Pugh A laipsnio) ir ciroze nesergančių pacientų ekspozicijos vaistui ir farmakokinetikos pobūdis buvo panašūs.

### Injekcijų vieta

Pegasys reikia švirkšti tik į pilvo ir šlaunų poodį, nes pagal AUC absorbuoto vaisto kiekis, kai švirkščinama į pilvo ir šlaunų poodį, būna apie 20-30 % didesnis. Tyrimų duomenimis, po Pegasys injekcijos į ranką ekspozicija jam, palyginti su injekcijomis į pilvo ir šlaunų sritis, buvo mažesnė.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių Pegasys toksiškumo tyrimų atlikimą ribojo interferonų rūšinis specifiškumas. Ūminio ir lėtinio toksiškumo tyrimai buvo atlikti su beždžionėmis pavianais; duomenys, gauti davus gyvūnams peginterferono, savo pobūdžiu nesiskyrė nuo duomenų, kai buvo duodama interferono alfa-2a.

Pegasys toksiškumas reprodukcijai netirtas. Pastebėta, kad kaip ir nuo kitų alfa interferonų po peginterferono alfa-2a injekcijų beždžionių patelėms pailgėjo menstruacijų trukmė. Gydant interferonu alfa-2a, Rhesus beždžionėms statistiškai patikimai padidėjo abortų dažnis. Nors jokio teratogeninio poveikio išnešiotiems jaunikliams nepastebėta, šalutinis poveikis žmonėms nėra paneigtas.

#### *Pegasys + ribavirinas*

Vartojamas kartu su ribavirinu, Pegasys nesukėlė kitokio naujo poveikio beždžionėms, nei atskirai vartojant bet kurią iš aktyvių medžiagų. Didžiausias nuo šio gydymo priklausantis pokytis – tai grįžtama lengva ar apysunkė anemija, sunkesnė nei sukeliama vartojant bet kurią vieną veikliąją medžiagą.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas  
Polisorbatas 80  
Benzilo alkoholis  
Natrio acetatas  
Acto rūgštis  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

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

### 6.3 Tinkamumo laikas

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
3 metai.

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
4 metai.

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
4 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte (iš silikonu padengto I tipo stiklo), turinčiame stūmoklio stabdiklį ir antgalio dangtelį (iš butilo kaučiuko, kurio su vaistu besiliečianti pusė padengta plonu fluoro gumos sluoksniu) su adata.

#### Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg ir 10 µg dozes. Tiekiamas po 1 užpildytą švirkštą pakuotėje.

#### Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 135 µg, 90 µg ir 45 µg dozes. Tiekiamas pakuotėmis po 1 ar 4 užpildytus švirkštus arba dauginėmis pakuotėmis po 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 180 µg, 135 µg ir 90 µg dozes. Tiekiamas pakuotėmis po 1 ar 4 užpildytus švirkštus arba dauginėmis pakuotėmis po 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Injekcinis tirpalas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Prieš vartojimą jį reikia gerai apžiūrėti, ar nėra pašalinių dalelių, ar nepakito jo spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
EU/1/02/221/005  
EU/1/02/221/006  
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
EU/1/02/221/007  
EU/1/02/221/008  
EU/1/02/221/010

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

Registravimo data 2002 m. birželio 20 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. birželio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI)  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ 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 (-AI) IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas ir adresas

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Vokietija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach- Wyhlen  
Vokietija

**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 protokolai (PASP)**

Reikalavimai teikti PASP šio vaistinio preparato registruotojui apibrėžti remiantis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) su visais atnaujinimais, kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale, nustatytais reikalavimais.

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

· **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus 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.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

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

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ - 1 x 180 µg FLAKONAS**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone esančiame 1 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 flakonas  
180 mikrogramų / 1 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 4 x 180 µg FLAKONAI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone esančiame 1 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
4 flakonai  
180 mikrogramų / 1 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS IŠPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 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**

**180 µg FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pegasys 180 µg injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

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

180 µg / 1 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 1 x 90 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 90 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 užpildytas švirkštas + 1 injekcinė adata  
90 mikrogramų / 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/017

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 90 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**

**90 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pegasys 90 µg injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

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

90 µg / 0,5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 1 x 135 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 135 mikrogramai peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 užpildytas švirkštas + 1 injekcinė adata  
135 mikrogramai / 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 135 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ - 4 x 135 µg UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 135 mikrogramai peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
4 užpildyti švirkštai + 4 injekcinės adatos  
135 mikrogramai / 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 135 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ - 6 x 135 µg UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ (BE MĒLYNOJO LANGELIO) – Dauginė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 135 mikrogramai peginterferono alfa-2a.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
6 užpildyti švirkštai + 6 injekcinės adatos  
135 mikrogramai / 0,5 ml  
Dauginės pakuotės dalis, kuri atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS SPECIALUS IŠPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 135 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ - 12 x 135 µg UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU) – Dauginė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 135 mikrogramai peginterferono alfa-2a.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
Dauginė pakuotė: 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų + 12 injekcinių adatų  
135 mikrogramai / 0,5 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 135 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**

**135 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pegasys 135 µg injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

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

135 µg /0,5 ml

**6. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ - 1 x 180 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 užpildytas švirkštas + 1 injekcinė adata  
180 mikrogramų / 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ - 4 x 180 µg UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
4 užpildyti švirkštai + 4 injekcinės adatos  
180 mikrogramų / 0,5 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ - 6 x 180 µg UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ (BE MĒLYNOJO LANGELIO) – Dauginė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
6 užpildyti švirkštai + 6 injekcinės adatos  
180 mikrogramų / 0,5 ml  
Dauginės pakuotės dalis, kuri atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 mcg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ - 12 x 180 µg UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU) – Dauginė pakuotė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
peginterferonas alfa-2a

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, benzilo alkoholio (kita informacija pateikta pakuotės lapelyje), natrio acetato, acto rūgšties ir injekcinio vandens.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
Dauginė pakuotė: 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų + 12 injekcinių adatų  
180 mikrogramų / 0,5 ml

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti po oda

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/221/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

pegasys 180 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**

**180 µg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Pegasys 180 µg injekcinis tirpalas  
peginterferonas alfa-2a  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

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

180 µg / 0,5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas peginterferonas alfa-2a

**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, vaistininką arba slaugytoją.
- 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pegasys ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pegasys
3. Kaip vartoti Pegasys
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pegasys
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Pegasys ir kam jis vartojamas

Pegasys sudėtyje yra veikliosios medžiagos peginterferono alfa-2a, kuris yra ilgai veikiantis interferonas. Interferonas yra baltymas, kuris keičia organizmo imuninės sistemos reakciją, padėdamas įveikti infekcijas ir sunkias ligas. Pegasys vartojamas gydyti suaugusius pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu B arba lėtiniu hepatitu C. Be to, jis vartojamas gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius bei lėtiniu hepatitu C sergančius ir anksčiau dar negydytus 5 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius. Tiek lėtinis hepatitas B, tiek lėtinis hepatitas C yra virusų sukeltos infekcinės kepenų ligos.

**Lėtinis hepatitas B:** Paprastai vartojama vien Pegasys.

**Lėtinis hepatitas C:** Pegasys vartojamas kartu su kitais vaistais lėtinio hepatito C (LHC) gydymui.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Pegasys

##### Pegasys vartoti negalima

- jeigu yra alergija peginterferonui alfa-2a, bet kuriam interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kada nors turėjote širdies priepuolį arba per pastaruosius šešis mėnesius dėl stiprių krūtinės skausmų buvote paguldytas į ligoninę;
- jeigu sergate liga, kuri vadinama autoimuniniu hepatitu;
- jeigu sergate progresuojančia kepenų liga ir Jūsų kepenys veikia netinkamai (pvz., pagelto Jūsų oda);
- jeigu pacientas yra jaunesnis nei 3 metų vaikas;
- jeigu pacientas yra vaikas, kuris dabar serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę;
- jeigu esate užsikrėtęs ir hepatito C, ir žmogaus imunodeficito virusais, o Jūsų kepenys veikia netinkamai (pvz., pagelto Jūsų oda);
- jeigu esate gydomas vaistu nuo hepatito B infekcijos telbivudinu (žr. „Kiti vaistai ir Pegasys“).

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Pegasys:

- jeigu Jums buvo sunkiai sutrikusi nervų sistemos ar psichinė veikla;
- jeigu Jūs kada nors sirgote depresija ar pasireiškė depresijos simptomų, pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.;
- jeigu esate suaugęs pacientas, kuris dabar piktnaudžiauja ar praeityje piktnaudžiavo psichiką veikiančiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu ar narkotikais);
- jeigu Jūs sergate žvyneline (psoriaze) – vartojant Pegasys jį gali pablogėti;
- jeigu Jūs turite kitų kepenų veiklos sutrikimų nei hepatitas B arba hepatitas C;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar turite padidėjusį kraujospūdį, gydytojas gali paprašyti, kad pasitikrintumėte akis;
- jeigu Jūs sergate skydliaukės liga, kuri nėra gerai kontroliuojama vaistais;
- jeigu Jūs kada nors sirgote mažakraujyste;
- jeigu Jums buvo persodintas organas (kepenys ar inkstas) arba artimiausioje ateityje planuojama atlikti organo persodinimo operaciją;
- jeigu Jūs dar esate užsikrėtę ŽIV ir gydotės vaistais nuo ŽIV;
- jeigu Jūsų ankstesnis gydymas nuo hepatito C nutrauktas dėl mažakraujystės ar mažo kraujo kūnelių skaičiaus.

Pradėję gydytis Pegasys, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja:

- jeigu Jums pasireiškė depresijos simptomų, (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių);
- jeigu pastebėjote, kad pakito Jūsų regėjimas;
- jeigu Jums atsirado peršalimo ligos ar kitų kvėpavimo takų infekcinės ligos simptomų (pvz., kosulys, karščiavimas ar kiek nors pasunkėjo kvėpavimas);
- jeigu Jūs manote, kad pradėdote sirgti infekcine liga (pvz., plaučių uždegimu), nes vartojant Pegasys gali laikinai padidėti pavojus užsikrėsti infekcija;
- jeigu Jums atsirado bet kokių kraujavimo požymių ar neįprastų mėlynių – nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu Jus gydant šiuo vaistu atsirado sunkios alerginės reakcijos požymių (pvz., pasunkėjo kvėpavimas, atsirado švokštimas ar dilgėlinė) – nedelsdami kreipkitės į gydytoją pagalbos;
- jeigu Jums yra sakę, kad sergate Vogt-Koyanagi-Harada sindromu arba skundžiatės simptomų deriniu, kurį sudaro sprando sustingimas, galvos skausmas, plaukų ar odos spalvos praradimas, akių sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas) ir (arba) klausos sutrikimai (tokie kaip skambėjimas ausyse).

Gydymo metu Jūsų gydytojas ims kraujo mėginius, kad patikrintų Jūsų baltųjų kraujo kūnelių (jie kovoja su infekcijomis), raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį) ar trombocitų (jie svarbūs krešant kraujui) skaičiaus pokyčius, kepenų veiklą, gliukozę (cukraus kiekį kraujyje) ar kitų laboratorinių rodmenų pokyčius.

Gauta pranešimų, kad vartojant Pegasys kartu su ribavirinu pasitaikė dantų ir dantenuų sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, kai ilgai vartojama Pegasys ir ribavirino derinio, dantis ir burnos gleivinę gali kenksmingai veikti burnos džiūvimas. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per parą ir reguliariai juos tikrintis. Ir dar, kai kurie pacientai gali vemti. Jeigu Jums ši reakcija pasitaikė, būtinai po to burną kruopščiai praskalaukite.

## **Vaikai ir paaugliai**

Pegasys yra skirtas tik lėtiniu hepatitu C sergantiems 5 metų ir vyresniems bei lėtiniu hepatitu B sergantiems 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams. Pegasys draudžiama švirkšti jaunesniems nei 3 metų vaikams, kadangi jame yra benzilo alkoholio, kuris gali sukelti tokiems vaikams toksines ir alergines reakcijas.

- **Jeigu Jūsų vaiko psichika dabar yra ar anksčiau buvo sutrikusi, pasakykite savo gydytojui, kuris stebės Jūsų vaiką dėl depresijos požymių ar simptomų (žiūrėkite 4 skyrių).**
- **Vartodamas Pegasys, Jūsų vaikas gali lėčiau augti ir vystytis (žiūrėkite 4 skyrių).**

### **Kiti vaistai ir Pegasys**

Negalima vartoti Pegasys, jei esate gydomas telbivudinu (žr. „Pegasys vartoti negalima“), kadangi vartojant šių vaistų kartu padidėja periferinės neuropatijos atsiradimo rizika (rankų ir/ar kojų sustingimas, dilgčiojimas ir deginimo jausmas). Dėl to Pegasys ir telbivudino derinys kontraindikuotinas. Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jei esate gydomas telbivudinu. Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo astmos, nes gali prireikti keisti vaistų nuo astmos dozę.

Pacientams, kurie taip pat užsikrėtę ŽIV: pasakykite savo gydytojui, jei Jūs gydomas nuo ŽIV. Su labai aktyviais antiretrovirusiniais vaistais (LAARV), kuriais gydoma ŽIV, yra susiję šalutiniai poveikiai – pieno rūgšties acidozė ir pablogėjusi kepenų veikla. Jei Jūs be Pegasys+ribavirino vartojate LAARV, gali didėti pieno rūgšties acidozės ir kepenų funkcijos sutrikimo pavojus. Jūsų gydytojas nuolat stebės, ar neatsirado šių šalutinių poveikių požymių ir simptomų. Pacientams, kurie vartoja zidovudino kartu su ribavirinu ar alfa interferonais, yra padidėjusi mažakraujystės atsiradimo rizika. Pacientams, kurie vartoja azatioprino kartu su ribavirinu ir peginterferonu, yra padidėjusi sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika. Prašom taip pat nepamiršti perskaityti ribavirino pakuotės lapelį.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kai Pegasys vartojama kartu su ribavirinu, pacientai - ir vyrai, ir moterys -, jeigu yra bet kokia galimybė pastoti, lytinių santykių metu privalo imtis specialių atsargumo priemonių, nes ribavirinas gali būti labai kenksmingas negimusiam kūdikiui:

- jeigu esate vaisinga **moteris**, vartojanti Pegasys kartu su ribavirinu, būtina, kad Jūsų nėštumo mėginys prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius baigus gydyti būtų neigiamas. Gydymo laikotarpiu ir 4 mėnesius baigus gydyti Jūs privalote naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones.
- jeigu esate **vyras**, kuris vartoja Pegasys kartu su ribavirinu, Jums negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojate prezervatyvą. Tai mažina riziką, kad ribavirino liks moters organizme. Jeigu Jūsų partnerė dabar nėra nėščia, bet yra vaisinga, kiekvieną mėnesį per Jūsų gydymo laikotarpį ir 7 mėnesius baigus gydymą ji privalo tikrintis, ar nepastojo. Jūs arba Jūsų partnerė gydymo laikotarpiu ir 7 mėnesius baigus gydyti privalote naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones. Tai galite aptarti su savo gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Ar šio preparato patenka į moters pieną, nežinoma. Todėl, jeigu vartojate Pegasys, kūdikio nežindykite. Kai kartu vartojate ir ribavirino, atkreipkite dėmesį į atitinkamus informacijos apie ribavirino turinčių vaistinių preparatų skirsnius.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei vartodami Pegasys jaučiatės mieguisti, pavargę ar sumišę, vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmų negalima.

### **Benzilo alkoholis**

Kiekviename Pegasys buteliuke yra 10 mg benzilo alkoholio, tai atitinka 10 mg / ml.

Benzilo alkoholis gali sukelti toksines ir alergines reakcijas.

Benzilo alkoholis yra susijęs su vaikų sunkių šalutinių reiškinių, įskaitant kvėpavimo sutrikimus (vadinamus „dusulio sindromu“), rizika. Pegasys negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams, naujagimiams ar mažesniems nei 3 metų vaikams.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką pasitarti, jeigu esate nėščia ar maitinate krūtimi, arba sergate kepenų ar inkstų liga. Taip yra todėl, kad dideli benzilo alkoholio kiekiai gali kauptis jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamą „metaboline acidoze“).

## Natris

Pegasys sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje, t.y. jis beveik „neturi natrio“.

### 3. Kaip vartoti Pegasys

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Pegasys dozavimas

Jūsų gydytojas parinko tikslią Pegasys dozę ir pasakys, kaip dažnai ją vartoti. Gydomo metu, jei reikės, dozė gali būti keičiama. Nevartokite didesnės, negu nurodyta, dozės.

Vienas Pegasys vartojamas tik tada, jei Jūs dėl bet kokios priežasties negalite vartoti ribavirino.

**Pegasys, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, paprastai skiriama po 180 mikrogramų dozę vieną kartą per savaitę.**

**Kombinuotas gydymas, atsižvelgiant į viruso, kuriuo Jūs užsikrėtę, tipą, reagavimą į gydymą ir buvusį ankstesnį gydymą, trunka nuo 4 iki 18 mėnesių. Prašom tikrintis pas gydytoją ir gydytis jo nurodytą laiką.**

**Paprastai Pegasys švirkščiami prieš einant miegoti.**

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Tikslią Pegasys dozę Jūsų vaikui nustatys gydytojas ir pasakys, kaip dažnai ją reikės vartoti. Įprasta Pegasys dozė yra apskaičiuojama pagal Jūsų vaiko ūgį ir kūno masę. Jei reikės, gydymo metu dozė bus galima keisti. Rekomenduojama vaikams ir paaugliams vartoti Pegasys užpildytus švirkštus, nes jie yra pritaikyti dozės koregavimui. Neviršykite rekomenduotos dozės.

Lėtiniu hepatitu C sergančių vaikų sudėtinio gydymo trukmė svyruoja nuo 6 iki 12 mėnesių ir priklauso nuo to, kokio tipo virusu Jūsų vaikas yra užsikrėtęs bei vaiko atsaku į gydymą. Sergant lėtiniu hepatitu B gydymo Pegasys trukmė yra 48 savaitės. Pasitarkite su savo gydytoju ir laikykitės jo rekomenduotos gydymo trukmės. Įprastai Pegasys sušvirkščiamas prieš einant miegoti.

Pegasys numatytas švirkšti į poodį. Tai reiškia, kad Pegasys švirkščiami trumpa adata į riebalinį audinį po oda pilvo arba šlaunų srityje. Jei šį vaistą švirkšitės patys, Jus pamokys, kaip tai daryti. Išsamios instrukcijos pateikiamos šio lapelio pabaigoje (žr. Kaip sušvirkšti Pegasys).

Vartokite Pegasys tiksliai taip ir tiek laiko, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Pegasys veikia pernelyg stipriai ar per silpnai, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

#### **Lėtinio hepatito C gydymas, derinant Pegasys su ribavirinu**

**Kai gydotės Pegasys ir ribavirino deriniu, prašom laikytis dozavimo režimo, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas.**

#### **Lėtinio hepatito C gydymas, derinant Pegasys su kitais vaistais**

**Kai gydotės Pegasys ir kitų vaistų deriniu, prašom laikytis dozavimo režimo, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas. Taip pat prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.**

#### **Pavartojus per didelę Pegasys dozę**

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

## **Pamiršus pavartoti Pegasys**

*Jei po 1 ar 2 dienų prisiminėte, kad pamiršote susišvirkšti vaisto nustatytu laiku, turite kaip galėdami greičiau susileisti rekomenduojamą dozę. Kitą kartą švirkškite vaisto grafike numatytą dieną.*

*Jei apie pamirštą susišvirkšti vaistą prisiminėte po 3-5 dienų, turite rekomenduojamą dozę susileisti kaip galėdami greičiau. Kitas dozes švirkškite kas 5 dienas tol, kol vėl vartosite vaisto reguliariai grafike numatytą savaitės dieną.*

Pavyzdžiui: Jūs paprastai švirkščiate Pegasys kiekvieną savaitę pirmadienį. Penktadienį (praėjus 4 dienoms) Jūs prisiminėte, kad pirmadienį pamiršote susišvirkšti vaisto. Jūs privalote įprastinę dozę susišvirkšti tuoj pat penktadienį, kitą dozę – trečiadienį (praėjus 5 dienoms po penktadienio dozės). Kitą dozę reikės švirkšti pirmadienį, praėjus 5 dienoms po trečiadienio injekcijos. Jūs grįžote į įprastinę grafike numatytą dieną ir turite toliau švirkšti vaisto kiekvieną pirmadienį.

*Jei apie pamirštą susišvirkšti vaisto dozę prisiminėte praėjus 6 dienoms po numatyto laiko, turite dieną palaukti ir susišvirkšti vaisto kitą – grafike numatytą dieną.*

Jei, sprendžiant, kaip elgtis dėl praleistos Pegasys dozės, Jums reikėtų kokios nors pagalbos, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriuos žmones, vartojančius vien Pegasys arba Pegasys su ribavirinu, apėmė depresija, o retkarčiais žmonės turėjo minčių apie savižudybę arba agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus žmones, tokį kaip mintys apie grasinimą kitų gyvybei). Kai kurie pacientai iš tikrųjų žudėsi. Jeigu pastebite, kad Jus apima depresija, arba kyla minčių apie savižudybę, arba pakinta elgesys, Jums tikrai reikia ieškoti neatidėliotinos pagalbos. Galbūt Jums reikėtų paprašyti šeimos narį arba artimą draugą, kad Jums padėtų – Jus įspėtų apie depresijos arba pakitusio elgesio požymius.

### *Augimas ir vystymasis (vaikai ir paaugliai)*

Kai kurie nuo lėtinio hepatito B 48 savaites Pegasys gydyti vaikai ir paaugliai nepriaugo tiek ūgio ar kūno masės, kiek būtų galima tikėtis pagal jų amžių. Iki šiol nėra žinoma, ar po gydymo pabaigos jie pasieks prognozuojamą ūgį ir kūno masę.

Iki vienerių metų Pegasys ir ribavirino deriniu gydyti lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai ir paaugliai augo lėčiau bei priaugo mažiau kūno masės, nei buvo galima tikėtis. Nors dauguma vaikų užaugo iki prognozuojamo ūgio per dvejus metus po gydymo pabaigos, o didžioji dalis likusių vaikų – per šešerius metus po gydymo pabaigos, galimybė, kad Pegasys turės įtakos jų galutiniam ūgiui suaugus, išlieka.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei atsirado bet kuris šių šalutinių poveikių: stiprus krūtinės skausmas; nepaliaujamas kosulys; nereguliarus širdies plakimas; sutrikęs kvėpavimas; sumišimas; depresija; stiprus skrandžio skausmas; kraujas išmatose (arba juodos, deguto spalvos išmatos); stiprus kraujavimas iš nosies; karščiavimas ar šaltkrėtis; sutrikęs regėjimas. Šie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs ir Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų) yra:

Metabolizmo sutrikimai: prastas apetitas.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: depresija (prislėgta nuotaika, bloga nuomonė apie save ar beviltiškumo jausmas), nerimas, nemiga, galvos skausmas, sutrikęs dėmesio koncentravimas ir svaigulys.

Kvėpavimo sutrikimai: kosulys, dusulys.

Virškinimo sistemos sutrikimai: viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas.

Odos sutrikimai: plaukų slinkimas ir odos reakcijos (įskaitant niežulį, odos uždegimą ir odos sausėjimą).

Raumenų ir kaulų sutrikimai: sąnarių ir raumenų skausmas.

Bendrieji sutrikimai: karščiavimas, silpnumas, nuovargis, drebulys, šaltkrėtis, skausmas, injekcijos vietos sudirginimas ir padidėjęs jaudrumas (tampa lengvai sudirginama).

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 pacientų) yra:

Infekcijos: grybelinė, virusinė ir bakterinė infekcijos, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, burnos grybelinė infekcija ir pūslelinė (dažnai pasitaikanti pasikartojanti virusinė infekcija, kuri pažeidžia lūpas ir burną).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: sumažėjęs trombocitų (skatinančių kraują krešėti) skaičius, mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius) ir padidėję limfmazgiai.

Hormonų sistemos sutrikimai: sustiprėjusi arba susilpnėjusi skydliaukės veikla.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: nuotaikos arba emocijų pokyčiai, agresija, nervuotumas, susilpnėjęs lytinis potraukis, pablogėjusi atmintis, apalpinimas, susilpnėjusi raumenų jėga, migrena, sustingimas, dilgčiojimo, deginimo pojūtis, drebulys, skonio pojūčio pokyčiai, košmarai, mieguistumas.

Akių sutrikimai: miglotas regėjimas, akies skausmas, akies uždegimas ir akies džiūvimas.

Ausų sutrikimai: ausies skausmas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: greitas širdies ritmas, širdies susitraukimų pulsacija, rankų ir kojų tinimas, karščio pylimas.

Kvėpavimo sutrikimai: dusulys fizinio krūvio metu, kraujavimas iš nosies, nosies ar ryklės uždegimas, nosies ir prienosinių ančių (oru užpildytų ertmių, esančių galvos ir veido kauluose) infekcijos, sloga, gerklės skausmas.

Virškinimo sistemos sutrikimai: vėmimas, sutrikęs virškinimas, pasunkėjęs rijimas, burnos išopėjimas, kraujuojančios dantenos, liežuvio ir burnos gleivinės uždegimas, dujų kaupimasis (pernelyg didelis oro ir dujų kiekis) žarnyne, burnos džiūvimas ir sumažėjęs svoris.

Odos sutrikimai: bėrimas, padidėjęs prakaitavimas, žvynelinė (psoriazė), dilgėlinė, egzema, padidėjęs jautrumas saulės spinduliams, prakaitavimas naktį.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: nugaros skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sprando skausmas, raumenų skausmas, mėšlungis.

Lytinės sistemos sutrikimai: impotencija (negalėjimas palaikyti erekciją).

Bendrieji sutrikimai: krūtinės skausmas, į gripą panašus susirgimas, negalavimas, letargija (panaši į ilgą miegą būseną), karščio pylimai, troškulys.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 pacientų) yra:

Infekcijos: plaučių infekcija, odos infekcijos.

Gerybiniai ir piktybiniai navikai: kepenų navikas.

Imuninės sistemos sutrikimai: sarkoidozė (uždegimo apimti audinių plotai po visą kūną), skydliaukės uždegimas.

Hormonų sistemos sutrikimai: diabetas (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje).

Metabolizmo sutrikimai: dehidracija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: mintys apie savižudybę, haliucinacijos (sunkios asmenybės problemos ir pablogėjusi įprasta socialinė veikla), periferinė neuropatija (galūnes įnervuojančių nervų veiklos sutrikimas).

Akių sutrikimai: kraujo išsiliejimas į tinklainę (užpakalinę akies dalį).

Ausų sutrikimai: klausos netekimas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: padidėjęs kraujospūdis.

Kvėpavimo sutrikimai: švokštimas.

Virškinimo sistemos sutrikimai: kraujavimas iš virškinimo trakto.

Kepenų sutrikimai: sutrikusi kepenų veikla.



Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1000 pacientų) yra:

Infekcijos: širdies infekcija, išorinės ausies infekcija.

Kraujo sutrikimai: labai sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius.

Imuninės sistemos sutrikimai: sunki alerginė reakcija, sisteminė raudonoji vilkligė (liga, kai kūną pažeidžia jo paties ląstelės), reumatoidinis artritas (autoimuninė liga).

Hormonų sistemos sutrikimai: diabetinė ketoacidozė, nekontroliuojamo cukrinio diabeto komplikacija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: savižudybė, psichozinis sutrikimas (sunkios asmenybės problemos ir pablogėjusi įprasta socialinė veikla), koma (gili ilgalaikė būklė be sąmonės), traukuliai, veidinio nervo paralyžius (veido raumens silpnumas).

Akių sutrikimai: regos nervo pabrinkimas ir uždegimas, tinklainės uždegimas, ragenos išopėjimas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: širdies priepuolis, širdies nepakankamumas, širdies skausmas, greitas širdies ritmas, širdies susitraukimų ritmo sutrikimai ar širdiplėvės ir širdies raumens uždegimas, kraujo išsiliejimas į smegenis ir kraujagyslių uždegimas.

Kvėpavimo sutrikimai: intersticinė pneumonija (plaučių uždegimas, įskaitant ir mirtiną), kraujo krešuliai plaučiuose.

Virškinimo sistemos sutrikimai: skrandžio opa, kasos uždegimas.

Kepenų sutrikimai: kepenų veiklos nepakankamumas, tulžies latako uždegimas, kepenų riebalinė infiltracija.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: raumenų uždegimas.

Inkstų sutrikimai: inkstų veiklos nepakankamumas.

Sužalojimai ar apsinuodijimai: veikliosios medžiagos perdozavimas.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) yra:

Kraujo sutrikimai: aplazinė anemija (kaulų čiulpai nebegali gaminti raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių bei trombocitų).

Imuninės sistemos sutrikimai: idiopatinė (arba trombozinė) trombocitopeninė purpura (greičiau atsiranda mėlynių, kraujavimas, sumažėja trombocitų skaičius, išryškėja mažakraujystė ir ypatingas silpnumas).

Akių sutrikimai: regėjimo netekimas.

Odos sutrikimai: toksinė epidermio nekrolizė/ Stivenso Džonsono sindromas/ daugiaformė eritema (įvairūs daugiau ar mažiau sunkūs bėrimai, įskaitant mirtinus, kurie gali būti susiję su pūslėmis burnoje, nosyje, akyse ir kitose gleivinėse, taip pat pažeistos odos ploto pasidengimu šašais), angioedema (odos ir gleivinių patinimas).

Šalutiniai poveikiai, kurių dažnis nežinomas:

Kraujo sutrikimai: tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija (sunki anemijos forma, kai raudonųjų kraujo ląstelių gamyba yra sumažėjusi ar išvis nevyksta); ji gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip didelio nuovargio pojūtis ir energijos stoka.

Imuninės sistemos sutrikimai: Vogt Koyanagi Harada liga – reta liga, kuriai būdinga regėjimo, klausos ir odos pigmentacijos netekimas; persodintų kepenų ar inksto atmetimo reakcija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: manija (nenormaliai pakilios nuotaikos epizodai) ir bipoliniai sutrikimai (nenormaliai pakilios nuotaikos epizodai, besikeičiantys su liūdesio ir beviltiškumo jausmu); mintys apie grasinimą kitų asmenų gyvybėms, insultas.

Akių sutrikimai: reta tinklainės atšokimo forma, kai į tinklainę patenka skysčio.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: periferinė išemija (nepakankama galūnių kraujotaka).

Virškinimo sistemos sutrikimai: išeminis kolitas (nepakankamas kraujo patekimas į žarnas), liežuvio spalvos pakitimai.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: sunkus raumenų pažeidimas ir skausmas.

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 laikotarpiais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo Pegasys pradžios.

Kai gydant hepatitą B arba hepatitą C vartojama vien Pegasys, kai kurie šių reiškinų mažiau tikėtini.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. 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.

## **5. Kaip laikyti Pegasys**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite šio vaisto pastebėję, kad flakonas arba įpakavimas yra pažeistas, tirpalas drumstas ar jame plaukioja dalelės arba jei vaistas, kuris turi būti bespalvis ar gelsvas, įgijo bet kokią kitą spalvą.

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**

### **Pegasys sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra peginterferonas alfa-2a. Kiekviename flakone esančiame 1 ml tirpalo yra 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, polisorbatas 80, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis ir injekcinis vanduo.

### **Pegasys išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Pegasys tiekiamas injekcinio tirpalo (1 ml) flakone pavidalu. Jo pakuotėse yra 1 arba 4 flakonai, kuriuose yra po vienkartinę dozę. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM-mm)**

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

**Kaip sušvirkšti Pegasys**

Šios instrukcijos paaiškina, kaip pačiam susišvirkšti arba savo vaikui sušvirkšti Pegasys dozę iš vienkartinį flakonų. Prašom šias instrukcijas atidžiai perskaityti ir jų nuosekliai laikytis. Jūsų gydytojas ar jo/jos asistentas/ė apmokys Jus, kaip sušvirkšti vaistą.

**Pasiruošimas**

Prieš naudodami bet kurį daiktą, rūpestingai nusiplaukite rankas.

Pirmiausia surinkite reikiamus daiktus:

**esančius pakuotėje:**

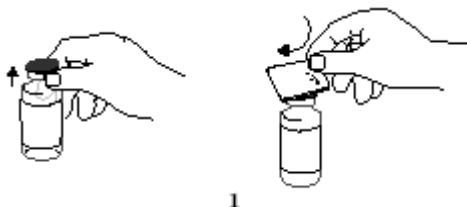
- flakoną, kuriame yra Pegasys tirpalas injekcijoms;

**nesančius pakuotėje:**

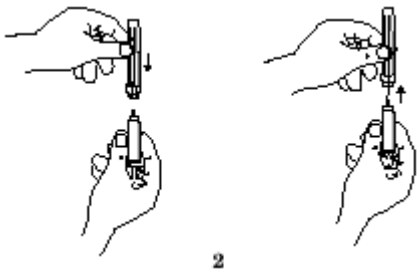
- 1 ml talpos švirkštą,
- ilgą injekcinę adatą Pegasys tirpalui iš flakono ištraukti,
- trumpą injekcinę adatą vaistui į poodį sušvirkšti,
- valomąjį tamponą,
- mažą tvarstį ar sterilios marlės gabalėlį,
- pleistrą,
- talpyklę atliekoms.

**Pegasys dozės pamatavimas**

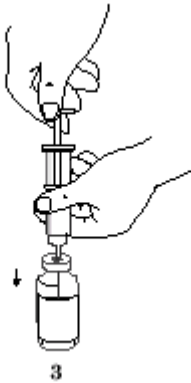
- Nuimkite nuo Pegasys flakono apsauginį dangtelį (1).



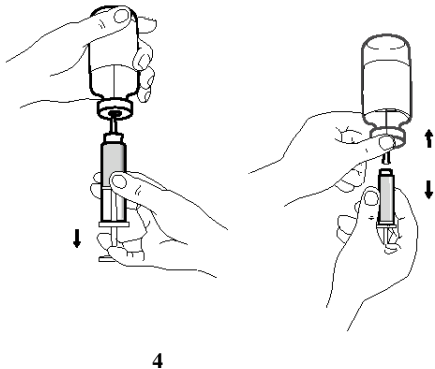
- Valomuoju tamponu nuvalykite flakono guminio kamščio paviršių. Tamponą galite pasilaikyti odos plotui, kur švirkšite Pegasys, nuvalyti.
- Išimkite iš pakuotės švirkštą. Neprisilieskite prie švirkšto smaigalio.
- Paimkite ilgą injekcinę adatą ir tvirtai užmaukite ją ant švirkšto smaigalio (2).



- Rankoje laikydami švirkštą su užmauta adata, pašalinkite nuo adatos apsauginį gaubtuką, neprisilieddami prie jos.
- Smeikite adatą per Pegasys flakono guminį kamštelį (3).

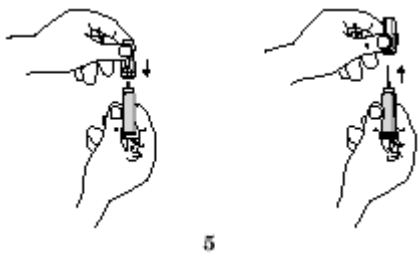


- Laikydami viena ranka flakoną ir švirkštą, apverskite flakoną su švirkštu dugnu į viršų (4).



Laikydami švirkštą stačią, įsitikinkite, kad adatos smaigalys yra Pegasys tirpale. Kita Jūsų ranka turi būti laisva, kad galėtų traukti švirkšto stūmoklį.

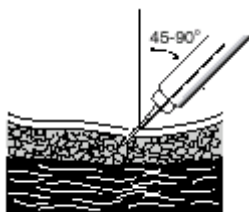
- Iš lėto traukite stūmoklį atgal tiek, kad į švirkštą patektų šiek tiek daugiau tirpalo negu Jums gydytojas paskyrė.
- Laikydami švirkštą adata į viršų ir flakone, atskirkite švirkštą nuo ilgos adatos, palikdami ją flakone ir neprisilieddami prie švirkšto smaigalio.
- Paimkite trumpą injekcinę adatą ir tvirtai užmaukite ją ant švirkšto smaigalio (5).



- Nuimkite nuo švirkšto adatos apsauginį gaubtuką.
- Įsitikinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matosi kokių nors burbuliukų, šiek tiek truktelėkite stūmoklį atgal. Norėdami iš švirkšto pašalinti oro burbuliukus, laikykite švirkštą vertikaliai adata į viršų. Švelniai pastuksenkite švirkštą, kad burbuliukai susirinktų viršuje. Iš lėto stumkite stūmoklį, kad liktų tiksli dozė. Uždėkite apsauginį adatos gaubtuką ir padėkite švirkštą horizontaliai, kol reikės jį naudoti.
- Prieš injekciją leiskite tirpalui sušilti iki kambario temperatūros arba pašildykite švirkštą, laikydami jį tarp delnų.
- Prieš sušvirkšdami tirpalą, jį apžiūrėkite: nevirtokite tirpalo, jei pakito jo spalva ar jame yra plaukiojančių dalelių. Dabar Jūs esate pasiruošę susišvirkšti vaisto dozę.

### **Tirpalo sušvirkštimas**

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo arba šlaunies srityje (išskyrus bambą ar juosmenį). Kiekvieną kartą švirkškite vaistą vis kitoje vietoje.
- Valomuoju tamponu nuvalykite ir dezinfekuokite odą toje vietoje, kur švirkšite vaistą.
- Palaukite, kol šis plotas nudžius.
- Nuimkite nuo adatos apsauginį gaubtuką.
- Viena ranka sugnybkite odos klostę. Kita ranka paimkite švirkštą taip, kaip laikote pieštuką.
- 45° - 90° (6) kampu smeikite adatą iki galo į sugnybtą odą.



- Švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki galo, sušvirkškite tirpalą.
- Laikydami švirkštą tiesiai, ištraukite adatą iš odos.
- Jei reikia, keletui sekundžių prispauskite injekcijos vietą mažu tvarsčiu arba sterilios marlės gabalėliu.

Injekcijos vietos nemasažuokite. Jei sunkiasi kraujas, uždenkite ją pleistru.

### **Injekcijos metu naudotų medžiagų sutvarkymas**

Švirkštas, adata ir visos injekcijos metu naudotos medžiagos skirtos vienkartiniam naudojimui ir po injekcijos jas reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Paklauskite savo gydytojo, ligoninės darbuotojų ar vaistininko, kur yra atitinkama tam skirta talpyklė.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte**  
**Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte**  
**Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte**  
peginterferonas alfa-2a

**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, vaistininką arba slaugytoją.
- 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pegasys ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pegasys
3. Kaip vartoti Pegasys
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pegasys
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## 1. Kas yra Pegasys ir kam jis vartojamas

Pegasys sudėtyje yra veikliosios medžiagos peginterferono alfa-2a, kuris yra ilgai veikiantis interferonas. Interferonas yra baltymas, kuris keičia organizmo imuninės sistemos reakciją, padėdamas įveikti infekcijas ir sunkias ligas. Pegasys vartojamas gydyti suaugusius pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu B arba lėtiniu hepatitu C. Be to, jis vartojamas gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius bei lėtiniu hepatitu C sergančius ir anksčiau dar negydytus 5 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius. Tiek lėtinis hepatitas B, tiek lėtinis hepatitas C yra virusų sukeltos infekcinės kepenų ligos.

**Lėtinis hepatitas B:** Paprastai vartojama vien Pegasys.

**Lėtinis hepatitas C:** Pegasys vartojamas kartu su kitais vaistais lėtinio hepatito C (LHC) gydymui.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Pegasys

### Pegasys vartoti negalima

- jeigu yra alergija peginterferonui alfa-2a, bet kuriam interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kada nors turėjote širdies priepuolį arba per pastaruosius šešis mėnesius dėl stiprių krūtinės skausmų buvote paguldytas į lignonę;
- jeigu sergate liga, kuri vadinama autoimuniniu hepatitu;
- jeigu sergate progresuojančia kepenų liga ir Jūsų kepenys veikia netinkamai (pvz., pagelto Jūsų oda);
- jeigu pacientas yra jaunesnis nei 3 metų vaikas;
- jeigu pacientas yra vaikas, kuris dabar serga ar anksčiau sirgo sunkia psichikos liga, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę;
- jeigu esate užsikrėtęs ir hepatito C, ir žmogaus imunodeficito virusais, o Jūsų kepenys veikia netinkamai (pvz., pagelto Jūsų oda);

- jeigu esate gydomas vaistu nuo heptito B infekcijos telbivudinu (žr. „Kiti vaistai ir Pegasys“).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Pegasys.

- jeigu Jums buvo sunkiai sutrikusi nervų sistemos ar psichinė veikla;
- jeigu Jūs kada nors sirgote depresija ar pasireiškė depresijos simptomų, pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.;
- jeigu esate suaugęs pacientas, kuris dabar piktnaudžiauja ar praeityje piktnaudžiavo psichiką veikiančiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu ar narkotikais);
- jeigu Jūs sergate žvyneline (psoriaze) – vartojant Pegasys ji gali pablogėti;
- jeigu Jūs turite kitų kepenų veiklos sutrikimų nei hepatitas B arba hepatitas C;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu ar turite padidėjusį kraujospūdį, gydytojas gali paprašyti, kad pasitikrintumėte akis;
- jeigu Jūs sakėte, kad turite VKH sindromą;
- jeigu Jūs sergate skydliaukės liga, kuri nėra gerai kontroliuojama vaistais;
- jeigu Jūs kada nors sirgote mažakraujyste;
- jeigu Jums buvo persodintas organas (kepenys ar inkstas) arba artimiausioje ateityje planuojama atlikti organo persodinimo operaciją;
- jeigu Jūs dar esate užsikrėtę ŽIV ir gydotės vaistais nuo ŽIV;
- jeigu Jūsų ankstesnis gydymas nuo hepatito C nutrauktas dėl mažakraujystės ar mažo kraujo kūnelių skaičiaus.

Pradėję gydytis Pegasys, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja:

- jeigu Jums pasireiškė depresijos simptomų, (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių);
- jeigu pastebėjote, kad pakito Jūsų regėjimas;
- jeigu Jums atsirado peršalimo ligos ar kitų kvėpavimo takų infekcinės ligos simptomų (pvz., kosulys, karščiavimas ar kiek nors pasunkėjo kvėpavimas);
- jeigu Jūs manote, kad pradėsite sirgti infekcine liga (pvz., plaučių uždegimu), nes vartojant Pegasys gali laikinai padidėti pavojus užsikrėsti infekcija;
- jeigu Jums atsirado bet kokių kraujavimo požymių ar neįprastų mėlynių – nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu Jus gydant šiuo vaistu atsirado sunkios alerginės reakcijos požymių (pvz., pasunkėjo kvėpavimas, atsirado švokštimas ar dilgėlinė) – nedelsdami kreipkitės į gydytoją pagalbos;
- jeigu Jums yra sakę, kad sergate Vogt-Koyanagi-Harada sindromu arba skundžiatės simptomų deriniu, kurį sudaro sprando sustingimas, galvos skausmas, plaukų ar odos spalvos praradimas, akių sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas) ir (arba) klausos sutrikimai (tokie kaip skambėjimas ausyse).

Gydymo metu Jūsų gydytojas ims kraujo mėginius, kad patikrintų Jūsų baltųjų kraujo kūnelių (jie kovoja su infekcijomis), raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį) ar trombocitų (jie svarbūs krešant kraujui) skaičiaus pokyčius, kepenų veiklą, gliukozę (cukraus kiekį kraujyje) ar kitų laboratorinių rodmenų pokyčius.

Gauta pranešimų, kad vartojant Pegasys kartu su ribavirinu pasitaikė dantų ir dantenu sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, kai ilgai vartojama Pegasys ir ribavirino derinio, dantis ir burnos gleivinę gali kenksmingai veikti burnos džiūvimas. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per parą ir reguliariai juos tikrintis. Ir dar, kai kurie pacientai gali vėmti. Jeigu Jums ši reakcija pasitaikė, būtinai po to burną kruopščiai praskalaukite.



## Vaikai ir paaugliai

Pegasys yra skirtas tik lėtiniu hepatitu C sergantiems 5 metų ir vyresniems bei lėtiniu hepatitu B sergantiems 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams. Pagasys draudžiama švirkšti jaunesniems nei 3 metų vaikams, kadangi jame yra benzilo alkoholio, kuris gali sukelti tokiems vaikams toksines ir alergines reakcijas.

- **Jeigu Jūsų vaiko psichika dabar yra ar anksčiau buvo sutrikusi, pasakykite savo gydytojui, kuris stebės Jūsų vaiką dėl depresijos požymių ar simptomų (žiūrėkite 4 skyrių).**
- **Vartodamas Pegasys, Jūsų vaikas gali lėčiau augti ir vystytis (žiūrėkite 4 skyrių).**

## Kiti vaistai ir Pegasys

Negalima vartoti Pegasys, jei esate gydomas telbivudinu (žr. „Pegasys vartoti negalima“), kadangi vartojant šių vaistų kartu padidėja periferinės neuropatijos atsiradimo rizika (rankų ir/ar kojų sustingimas, dilgčiojimas ir deginimo jausmas). Dėl to Pegasys ir telbivudino derinys kontraindikuotinas. Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jei esate gydomas telbivudinu. Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo astmos, nes gali prireikti keisti vaistų nuo astmos dozę.

Pacientams, kurie taip pat užsikrėtę ŽIV: pasakykite savo gydytojui, jei Jūs gydomas nuo ŽIV. Su labai aktyviais antiretrovirusiniais vaistais (LAARV), kuriais gydoma ŽIV, yra susiję šalutiniai poveikiai – pieno rūgšties acidozė ir pablogėjusi kepenų veikla. Jei Jūs be Pegasys+ribavirino vartojate LAARV, gali didėti pieno rūgšties acidozės ir kepenų funkcijos sutrikimo pavojus. Jūsų gydytojas nuolat stebės, ar neatsirado šių šalutinių poveikių požymių ir simptomų. Pacientams, kurie vartoja zidovudino kartu su ribavirinu ar alfa interferonais, yra padidėjusi mažakraujystės atsiradimo rizika. Pacientams, kurie vartoja azatioprino kartu su ribavirinu ir peginterferonu, yra padidėjusi sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika. Prašom taip pat nepamiršti perskaityti ribavirino pakuotės lapelį.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kai Pegasys vartojama kartu su ribavirinu, pacientai - ir vyrai, ir moterys -, jeigu yra bet kokia galimybė pastoti, lytinių santykių metu privalo imtis specialių atsargumo priemonių, nes ribavirinas gali būti labai kenksmingas negimusiam kūdikiui:

- jeigu esate vaisinga **moteris**, vartojanti Pegasys kartu su ribavirinu, būtina, kad Jūsų nėštumo mėginys prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius baigus gydyti būtų neigiamas. Gydymo laikotarpiu ir 4 mėnesius baigus gydyti Jūs privalote naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones.
- jeigu esate **vyras**, kuris vartoja Pegasys kartu su ribavirinu, Jums negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojate prezervatyvą. Tai mažina riziką, kad ribavirino liks moters organizme. Jeigu Jūsų partnerė dabar nėra nėščia, bet yra vaisinga, kiekvieną mėnesį per Jūsų gydymo laikotarpį ir 7 mėnesius baigus gydymą ji privalo tikrintis, ar nepastojė. Jūs arba Jūsų partnerė gydymo laikotarpiu ir 7 mėnesius baigus gydyti privalote naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones. Tai galite aptarti su savo gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Ar šio preparato patenka į moters pieną, nežinoma. Todėl, jeigu vartojate Pegasys, kūdikio nežindykite. Kai kartu vartojate ir ribavirino, atkreipkite dėmesį į atitinkamus informacijos apie ribavirino turinčių vaistinių preparatų skirsnius.

Prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartodami Pegasys jaučiatės mieguisti, pavargę ar sumišę, vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmų negalima.

### **Benzilo alkoholis**

Kiekviename užpildytame Pegasys švirkšte yra 5 mg benzilo alkoholio, tai atitinka 10 mg / ml.

Benzilo alkoholis gali sukelti toksines ir alergines reakcijas.

Benzilo alkoholis susijęs su vaikų sunkių šalutinių reiškinių, įskaitant kvėpavimo sutrikimus (vadinamus „dusulio sindromu“), rizika. Pegasys negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams, naujagimiams ir mažesniems nei 3 metų vaikams.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką pasitarti, jeigu esate nėščia ar maitinate krūtimi arba sergate kepenų ar inkstų liga. Taip yra todėl, kad dideli benzilo alkoholio kiekiai gali kauptis jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamą „metaboline acidoze“).

### **Natris**

Pegasys sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje, t.y. jis beveik „neturi natrio“.

## **3. Kaip vartoti Pegasys**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Pegasys dozavimas**

Jūsų gydytojas parinko tikslią Pegasys dozę ir pasakys, kaip dažnai ją vartoti. Gydomo metu, jei reikės, dozė gali būti keičiama. Nevartokite didesnės, negu nurodyta, dozės.

Vienas Pegasys vartojamas tik tada, jei Jūs dėl bet kokios priežasties negalite vartoti ribavirino.

**Pegasys, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, paprastai skiriama po 180 mikrogramų dozę vieną kartą per savaitę.**

**Kombinuotas gydymas, atsižvelgiant į viruso, kuriuo Jūs užsikrėtę, tipą, reagavimą į gydymą ir buvusį ankstesnį gydymą, trunka nuo 4 iki 18 mėnesių. Prašom tikrintis pas gydytoją ir gydytis jo nurodytą laiką.**

**Paprastai Pegasys švirkščiamas prieš einant miegoti.**

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Tikslią Pegasys dozę Jūsų vaikui nustatys gydytojas ir pasakys, kaip dažnai ją reikės vartoti. Įprasta Pegasys dozė yra apskaičiuojama pagal Jūsų vaiko ūgį ir kūno masę. Jei reikės, gydymo metu dozė bus galima keisti. Rekomenduojama vaikams ir paaugliams vartoti Pegasys užpildytus švirkštus, nes jie yra pritaikyti dozės koregavimui. Neviršykite rekomenduotos dozės.

Lėtiniu hepatitu C sergančių vaikų sudėtinio gydymo trukmė svyruoja nuo 6 iki 12 mėnesių ir priklauso nuo to, kokio tipo virusu Jūsų vaikas yra užsikrėtęs bei vaiko atsaku į gydymą. Sergant lėtiniu hepatitu B gydymo Pegasys trukmė yra 48 savaitės. Pasitarkite su savo gydytoju ir laikykitės jo rekomenduotos gydymo trukmės. Įprastai Pegasys sušvirkščiamas prieš einant miegoti.

Pegasys numatytas švirkšti į poodį. Tai reiškia, kad Pegasys švirkščiamas trumpa adata į riebalinį audinį po oda pilvo arba šlaunų srityje. Jei šį vaistą švirkšitės patys, Jus pamokys, kaip tai daryti. Išsamios instrukcijos pateikiamos šio lapelio pabaigoje (žr. Kaip sušvirkšti Pegasys).

Vartokite Pegasys tiksliai taip ir tiek laiko, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Pegasys veikia pernelyg stipriai ar per silpnai, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

### **Lėtinio hepatito C gydymas, derinant Pegasys su ribavirinu**

**Kai gydotės Pegasys ir ribavirino deriniu, prašom laikytis dozavimo režimo, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas.**

## **Lėtinio hepatito C gydymas, derinant Pegasys su kitais vaistais**

**Kai gydotes Pegasys ir kitų vaistų deriniu, prašom laikytis dozavimo režimo, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas. Taip pat prašome perskaityti kitų vaistų, skiriamų kartu su Pegasys, pakuotės lapelius.**

### **Pavartojus per didelę Pegasys dozę**

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Pegasys**

*Jei po 1 ar 2 dienų prisiminėte, kad pamiršote susišvirkšti vaisto nustatytu laiku, turite kaip galėdami greičiau susileisti rekomenduojamą dozę. Kitą kartą švirkškite vaisto grafike numatytą dieną.*

*Jei apie pamirštą susišvirkšti vaistą prisiminėte po 3-5 dienų, turite rekomenduojamą dozę susileisti kaip galėdami greičiau. Kitas dozes švirkškite kas 5 dienas tol, kol vėl vartosite vaisto reguliariai grafike numatytą savaitės dieną.*

Pavyzdžiui: Jūs paprastai švirkščiate Pegasys kiekvieną savaitę pirmadienį. Penktadienį (praėjus 4 dienoms) Jūs prisiminėte, kad pirmadienį pamiršote susišvirkšti vaisto. Jūs privalote įprastinę dozę susišvirkšti tuoj pat penktadienį, kitą dozę – trečiadienį (praėjus 5 dienoms po penktadienio dozės). Kitą dozę reikės švirkšti pirmadienį, praėjus 5 dienoms po trečiadienio injekcijos. Jūs grįžote į įprastinę grafike numatytą dieną ir turite toliau švirkšti vaisto kiekvieną pirmadienį.

*Jei apie pamirštą susišvirkšti vaisto dozę prisiminėte praėjus 6 dienoms po numatyto laiko, turite dieną palaukti ir susišvirkšti vaisto kitą – grafike numatytą dieną.*

Jei, sprendžiant, kaip elgtis dėl praleistos Pegasys dozės, Jums reikėtų kokios nors pagalbos, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriuos žmones, vartojančius vien Pegasys arba Pegasys su ribavirinu, apėmė depresija, o retkarčiais žmonės turėjo minčių apie savižudybę arba agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus žmones, tokį kaip mintys apie grasinimą kitų gyvybei). Kai kurie pacientai iš tikrųjų žudėsi. Jeigu pastebite, kad Jus apima depresija, arba kyla minčių apie savižudybę, arba pakinta elgesys, Jums tikrai reikia ieškoti neatidėliotinos pagalbos. Galbūt Jums reikėtų paprašyti šeimos narį arba artimą draugą, kad Jums padėtų – Jus įspėtų apie depresijos arba pakitusio elgesio požymius.

### *Augimas ir vystymasis (vaikai ir paaugliai)*

Kai kurie nuo lėtinio hepatito B 48 savaites Pegasys gydyti vaikai ir paaugliai nepriaugo tiek ūgio ar kūno masės, kiek būtų galima tikėtis pagal jų amžių. Iki šiol nėra žinoma, ar po gydymo pabaigos jie pasieks prognozuojamą ūgį ir kūno masę.

Iki vienerių metų Pegasys ir ribavirino deriniu gydyti lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai ir paaugliai augo lėčiau bei priaugo mažiau kūno masės, nei buvo galima tikėtis. Nors dauguma vaikų užaugo iki prognozuojamo ūgio per dvejus metus po gydymo pabaigos, o didžioji dalis likusių vaikų – per šešerius metus po gydymo pabaigos, galimybė, kad Pegasys turės įtakos jų galutiniam ūgiui suaugus, išlieka.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei atsirado bet kuris šių šalutinių poveikių: stiprus krūtinės skausmas; nepalaujamas kosulys; nereguliarus širdies plakimas; sutrikęs kvėpavimas; sumišimas; depresija; stiprus skrandžio skausmas; kraujas išmatose (arba juodos, deguto spalvos išmatos); stiprus kraujavimas iš nosies; karščiavimas ar šaltkrėtis; sutrikęs regėjimas. Šie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs ir Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų) yra:

Metabolizmo sutrikimai: prastas apetitas.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: depresija (prislėgta nuotaika, bloga nuomonė apie save ar beviltiškumo jausmas), nerimas, nemiga, galvos skausmas, sutrikęs dėmesio koncentravimas ir svaigulys.

Kvėpavimo sutrikimai: kosulys, dusulys.

Virškinimo sistemos sutrikimai: viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas.

Odos sutrikimai: plaukų slinkimas ir odos reakcijos (įskaitant niežulį, odos uždegimą ir odos sausėjimą).

Raumenų ir kaulų sutrikimai: sąnarių ir raumenų skausmas.

Bendrieji sutrikimai: karščiavimas, silpnumas, nuovargis, drebulys, šaltkrėtis, skausmas, injekcijos vietos sudirginimas ir padidėjęs jaudrumas (tampa lengvai sudirginama).

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 pacientų) yra:

Infekcijos: grybelinė, virusinė ir bakterinė infekcijos, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, burnos grybelinė infekcija ir pūslelinė (dažnai pasitaikanti pasikartojanti virusinė infekcija, kuri pažeidžia lūpas ir burną).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: sumažėjęs trombocitų (skatinančių kraują krešėti) skaičius, mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius) ir padidėję limfmazgiai.

Hormonų sistemos sutrikimai: sustiprėjusi arba susilpnėjusi skydliaukės veikla.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: nuotaikos arba emocijų pokyčiai, agresija, nervuotumas, susilpnėjęs lytinis potraukis, pablogėjusi atmintis, apalpinimas, susilpnėjusi raumenų jėga, migrena, sustingimas, dilgčiojimo, deginimo pojūtis, drebulys, skonio pojūčio pokyčiai, košmarai, mieguistumas.

Akių sutrikimai: miglotas regėjimas, akies skausmas, akies uždegimas ir akies džiūvimas.

Ausų sutrikimai: ausies skausmas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: greitas širdies ritmas, širdies susitraukimų pulsacija, rankų ir kojų tinimas, karščio pylimas.

Kvėpavimo sutrikimai: dusulys fizinio krūvio metu, kraujavimas iš nosies, nosies ar ryklės uždegimas, nosies ir prienosinių ančių (oru užpildytų ertmių, esančių galvos ir veido kauluose) infekcijos, sloga, gerklės skausmas.

Virškinimo sistemos sutrikimai: vėmimas, sutrikęs virškinimas, pasunkėjęs rijimas, burnos išopėjimas, kraujuojančios dantenos, liežuvio ir burnos gleivinės uždegimas, dujų kaupimasis (pernelyg didelis oro ir dujų kiekis) žarnyne, burnos džiūvimas ir sumažėjęs svoris.

Odos sutrikimai: bėrimas, padidėjęs prakaitavimas, žvynelinė (psoriazė), dilgėlinė, egzema, padidėjęs jautrumas saulės spinduliams, prakaitavimas naktį.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: nugaros skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, kaulų skausmas, sprando skausmas, raumenų skausmas, mėšlungis.

Lytinės sistemos sutrikimai: impotencija (negalėjimas palaikyti erekciją).

Bendrieji sutrikimai: krūtinės skausmas, į gripą panašus susirgimas, negalavimas, letargija (panaši į ilgą miegą būseną), karščio pylimai, troškulys.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 pacientų) yra:

Infekcijos: plaučių infekcija, odos infekcijos.

Gerybiniai ir piktybiniai navikai: kepenų navikas.

Imuninės sistemos sutrikimai: sarkoidozė (uždegimo apimti audinių plotai po visą kūną), skydliaukės uždegimas.

Hormonų sistemos sutrikimai: diabetas (padidėjęs cukraus kiekis kraujyje).

Metabolizmo sutrikimai: dehidracija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: mintys apie savižudybę, haliucinacijos (sunkios asmenybės problemos ir pablogėjusi įprasta socialinė veikla), periferinė neuropatija (galūnes įnervuojančių nervų veiklos sutrikimas).

Akių sutrikimai: kraujo išsiliejimas į tinklainę (užpakalinę akies dalį).

Ausų sutrikimai: klausos netekimas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: padidėjęs kraujospūdis.

Kvėpavimo sutrikimai: švokštimas.

Virškinimo sistemos sutrikimai: kraujavimas iš virškinimo trakto.

Kepenų sutrikimai: sutrikusi kepenų veikla.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1000 pacientų) yra:

Infekcijos: širdies infekcija, išorinės ausies infekcija.

Kraujo sutrikimai: labai sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius.

Imuninės sistemos sutrikimai: sunki alerginė reakcija, sisteminė raudonoji vilkligė (liga, kai kūną pažeidžia jo paties ląstelės), reumatoidinis artritas (autoimuninė liga).

Hormonų sistemos sutrikimai: diabetinė ketoacidozė, nekontroliuojamo cukrinio diabeto komplikacija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: savižudybė, psichozinis sutrikimas (sunkios asmenybės problemos ir pablogėjusi įprasta socialinė veikla), koma (gili ilgalaikė būklė be sąmonės), traukuliai, veidinio nervo paralyžius (veido raumens silpnumas).

Akių sutrikimai: regos nervo pabrinkimas ir uždegimas, tinklainės uždegimas, ragenos išopėjimas.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: širdies priepuolis, širdies nepakankamumas, širdies skausmas, greitas širdies ritmas, širdies susitraukimų ritmo sutrikimai ar širdiplėvės ir širdies raumens uždegimas, kraujo išsiliejimas į smegenis ir kraujagyslių uždegimas.

Kvėpavimo sutrikimai: intersticinė pneumonija (plaučių uždegimas, įskaitant ir mirtiną), kraujo krešuliai plaučiuose.

Virškinimo sistemos sutrikimai: skrandžio opa, kasos uždegimas.

Kepenų sutrikimai: kepenų veiklos nepakankamumas, tulžies latako uždegimas, kepenų riebalinė infiltracija.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: raumenų uždegimas.

Inkstų sutrikimai: inkstų veiklos nepakankamumas.

Sužalojimai ar apsinuodijimai: veikliosios medžiagos perdozavimas.

Vartojant Pegasys kartu su ribavirinu, labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 pacientų) yra:

Kraujo sutrikimai: aplazinė anemija (kaulų čiulpai nebegali gaminti raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių bei trombocitų).

Imuninės sistemos sutrikimai: idiopatinė (arba trombozinė) trombocitopeninė purpura (greičiau atsiranda mėlynių, kraujavimas, sumažėja trombocitų skaičius, išryškėja mažakraujystė ir ypatingas silpnumas).

Akių sutrikimai: regėjimo netekimas.

Odos sutrikimai: toksinė epidermio nekrolizė/ Stivenso Džonsono sindromas/ daugiaformė eritema (įvairūs daugiau ar mažiau sunkūs bėrimai, įskaitant mirtinus, kurie gali būti susiję su pūslėmis burnoje, nosyje, akyse ir kitose gleivinėse, taip pat pažeistos odos ploto pasidengimu šašais), angioedema (odos ir gleivinių patinimas).

Šalutiniai poveikiai, kurių dažnis nežinomas:

Kraujo sutrikimai: tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija (sunki anemijos forma, kai raudonųjų kraujo ląstelių gamyba yra sumažėjusi ar išvis nevyksta); ji gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip didelio nuovargio pojūtis ir energijos stoka.

Imuninės sistemos sutrikimai: Vogt Koyanagi Harada liga – reta liga, kuriai būdinga regėjimo, klausos ir odos pigmentacijos netekimas; persodintų kepenų ar inksto atmetimo reakcija.

Psichikos ir nervų sistemos sutrikimai: manija (nenormaliai pakilios nuotaikos epizodai) ir bipoliniai sutrikimai (nenormaliai pakilios nuotaikos epizodai, besikeičiantys su liūdesio ir beviltiškumo jausmu); mintys apie grasinimą kitų asmenų gyvybėms, insultas.

Akių sutrikimai: reta tinklainės atšokimo forma, kai į tinklainę patenka skysčio.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai: periferinė išemija (nepakankama galūnių kraujotaka).

Virškinimo sistemos sutrikimai: išeminis kolitas (nepakankamas kraujo patekimas į žarnas), liežuvio spalvos pakitimai.

Raumenų ir kaulų sutrikimai: sunkus raumenų pažeidimas ir skausmas.

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 laikotarpiais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo Pegasys pradžios.

Kai gydant hepatitą B arba hepatitą C vartojama vien Pegasys, kai kurie šių reiškinų mažiau tikėtini.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. 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.

## **5. Kaip laikyti Pegasys**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite šio vaisto pastebėję, kad švirkšto arba adatos įpakavimas yra pažeistas, tirpalas drumstas ar jame plaukioja dalelės arba jei vaistas, kuris turėtų būti bespalvis ar gelsvas, įgijo bet kokią kitą spalvą.

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**

### **Pegasys sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra peginterferonas alfa-2a. Kiekviename užpildytame švirkšte esančiame 0,5 ml tirpalo yra 90 mikrogramų, 135 mikrogramai arba 180 mikrogramų peginterferono alfa-2a.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, polisorbatai 80, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis ir injekcinis vanduo.

### **Pegasys išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Pegasys tiekiamas injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte (0,5 ml), turinčiame atskirą injekcijų adatą, pavidalu.

Pegasys 90 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 90 mikrogramų (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg ir 10 µg dozes. Tiekama po 1 užpildytą švirkštą pakuotėje.

Pegasys 135 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 135 mikrogramų (mcg), 90 µg ir 45 µg dozes. Tiekiamas pakuotėmis po 1 ar 4 užpildytus švirkštus arba dauginėmis pakuotėmis po 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Pegasys 180 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Ant švirkšto yra žymos, atitinkančios 180 mikrogramų (mcg), 135 µg ir 90 µg dozes. Tiekiamas pakuotėmis po 1 ar 4 užpildytus švirkštus arba dauginėmis pakuotėmis po 12 (2 pakuotės po 6) užpildytų švirkštų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM-mm)**

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



## Kaip sušvirkšti Pegasys

Šios instrukcijos paaiškina, kaip pačiam susišvirkšti arba savo vaikui sušvirkšti Pegasys iš vaistu užpildyto švirkšto. Prašom šias instrukcijas atidžiai perskaityti ir jų nuosekliai laikytis. Jūsų gydytojas ar jo/jos asistentas/ė apmokys Jus, kaip sušvirkšti vaistą.

### Pasiruošimas

Prieš naudodami bet kurį daiktą, rūpestingai nusiplaukite rankas.

Pirmiausia surinkite reikiamus daiktus:

#### **esančius pakuotėje:**

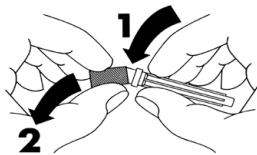
- Pegasys užpildytą švirkštą,
- injekcinę adatą

#### **nesančius pakuotėje:**

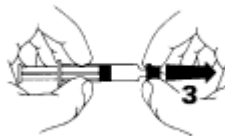
- valomąjį tamponą,
- mažą tvarstį ar sterilios marlės gabalėlį,
- pleistrą,
- talpyklę atliekoms.

### Švirkšto ir adatos paruošimas injekcijai

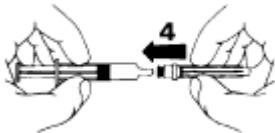
- Nuimkite apsauginį dangtelį, kuris dengia adatos drūtgalį (1-2).



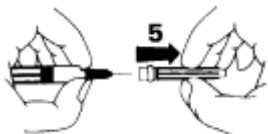
- Nuimkite guminį dangtelį nuo švirkšto (3). Neprisilieskite prie švirkšto smaigalio.



- Tvirtai užmaukite adatą ant švirkšto smaigalio (4).



- Nuimkite nuo švirkšto adatos apsauginį gaubtuką (5).

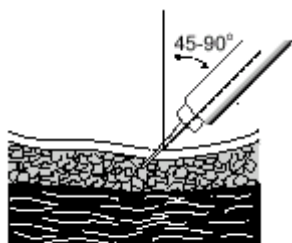


- Laikydami švirkštą adata stačiai į viršų, pašalinkite iš švirkšto oro burbuliukus. Švelniai pastuksenkite švirkštą, kad oro burbuliukai susirinktų viršuje. Lėtai stumkite stūmoklį, kad liktų tiksli dozė. Vėl uždėkite apsauginį adatos gaubtuką ir padėkite švirkštą horizontaliai, kol reikės jį naudoti.
- Prieš injekciją leiskite tirpalui sušilti iki kambario temperatūros arba pašildykite švirkštą laikydami jį tarp delnų.
- Prieš sušvirkšdami tirpalą, gerai jį apžiūrėkite: nevertokite vaisto, jei jo spalva pakitusi ar jame yra plaukiojančių dalelių.

Dabar Jūs esate pasiruošę susišvirkšti vaisto dozę.

### **Tirpalo sušvirkštimas**

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo arba šlaunies srityje (išskyrus bambą ar juosmenį). Kiekvieną kartą švirkškite vaistą vis kitoje vietoje.
- Valomuoju tamponu nuvalykite ir dezinfekuokite odą toje vietoje, kur švirkšite vaistą.
- Palaukite, kol šis plotas nudžius.
- Nuimkite nuo adatos apsauginį gaubtuką.
- Viena ranka sugnybkite odos klostę. Kita ranka paimkite švirkštą taip, kaip laikote pieštuką.
- 45° - 90° (6) kampu smeikite adatą iki galo į sugnybtą odą.



6

- Švelniai stumdami stūmoklį žemyn iki reikiamos žymos, sušvirkškite tirpalą.
- Laikydami švirkštą tiesiai, ištraukite adatą iš odos.
- Jei reikia, keletui sekundžių prispauskite injekcijos vietą mažu tvarsčiu arba sterilios marlės gabalėliu.

Injekcijos vietos nemasažuokite. Jei sunkiasi kraujas, uždenkite ją pleistru.

### **Injekcijos metu naudotų medžiagų sutvarkymas**

Švirkštas, adata ir visos injekcijos metu naudotos medžiagos skirtos vienkartiniam naudojimui ir po injekcijos jas reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždara talpyklę. Paklauskite savo gydytojo, ligoninės darbuotojų ar vaistininko, kur yra atitinkama tam skirta talpyklė.