

1. LEGEMIDLETS NAVN

PegIntron 50 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
PegIntron 80 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
PegIntron 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
PegIntron 120 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
PegIntron 150 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PegIntron 50 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b med måling basert på protein.
Hvert hetteglass gir 50 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning i henhold til anbefalingen.

PegIntron 80 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b med måling basert på protein.
Hvert hetteglass gir 80 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning i henhold til anbefalingen.

PegIntron 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b med måling basert på protein.
Hvert hetteglass gir 100 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning i henhold til anbefalingen.

PegIntron 120 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b med måling basert på protein.
Hvert hetteglass gir 120 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning i henhold til anbefalingen.

PegIntron 150 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b med måling basert på protein.
Hvert hetteglass gir 150 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning i henhold til anbefalingen.

Virkestoffet er et kovalent konjugat av rekombinant interferon alfa-2b* med monometoksy-polyetylenglykol. Effekten av dette produktet skal ikke sammenlignes med effekten av andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner i den samme terapeutiske gruppen (se pkt. 5.1).
*produsert ved rDNA teknologi i *E. coli* celler som har et genetisk konstruert plasmid hybrid som inneholder et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 40 mg sakkarose per 0,5 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.
Klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne (trippelbehandling)

PegIntron i kombinasjon med ribavirin og boceprevir (trippelbehandling) er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) genotype 1-infeksjon hos voksne pasienter (18 år og eldre) med kompensert leversykdom, som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling (se pkt. 5.1).

Vennligst se preparatomtale (SPC) for ribavirin og boceprevir når PegIntron skal brukes i kombinasjon med disse.

Voksne (kombinasjonsbehandling og monoterapi)

PegIntron er indisert til behandling av voksne pasienter (18 år og eldre) med CHC som er positive for hepatitt C-virus-RNA (HCV-RNA), inklusive pasienter med kompensert cirrhose og/eller med samtidig klinisk stabil HIV-infeksjon (se pkt. 4.4).

PegIntron i kombinasjon med ribavirin (kombinasjonsbehandling) er indisert til behandling av CHC-infeksjon hos voksne pasienter som tidligere er ubehandlet, inklusive pasienter som samtidig har klinisk stabil HIV-infeksjon, og hos voksne pasienter hvor tidligere kombinasjonsbehandling med interferon alfa (pegylert eller ikke-pegylert) og ribavirin eller interferon alfa-monoterapi har sviktet (se pkt. 5.1).

Interferon monoterapi, inklusive PegIntron, er hovedsakelig indisert i tilfeller av intoleranse eller ved kontraindikasjon mot ribavirin.

Vennligst se preparatomtale for ribavirin når PegIntron skal brukes i kombinasjon med ribavirin.

Pediatrik populasjon (kombinasjonsbehandling)

PegIntron er indisert i kombinasjonsregime med ribavirin, til behandling av barn fra og med 3 år og ungdom med tidligere ubehandlet kronisk hepatitt C, uten leverdekompensasjon og som er HCV-RNA positive.

Dersom det avgjøres å ikke utsette behandling til voksen alder, er det viktig å ta med i beregningen at kombinasjonsbehandling kan hemme vekst, hos noen pasienter kan dette være irreversibelt. Avgjørelsen om å behandle eller ikke, må tas i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

Det henvises til preparatomtale for ribavirin kapsler eller mikstur, oppløsning når PegIntron skal gis i kombinasjon med ribavirin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør kun være initiert og monitorert av en lege med erfaring fra behandling av pasienter med hepatitt C.

Dosering

PegIntron skal administreres som en subkutan injeksjon en gang i uken. Dosen til voksne avhenger av om den skal gis i kombinasjonsbehandling, trippelbehandling eller som monoterapi.

PegIntron i kombinasjonsbehandling eller trippelbehandling

Kombinasjonsbehandling (PegIntron og ribavirin): gjelder alle voksne og barn fra 3 år og oppover.

Trippelbehandling (PegIntron med ribavirin og boceprevir): gjelder voksne pasienter med genotype 1-CHC.

Voksne - Dosering

PegIntron 1,5 mikrogram/kg/uke i kombinasjon med ribavirin kapsler.

Den anbefalte dosen på 1,5 mikrogram/kg PegIntron, som skal brukes i kombinasjon med ribavirin, kan gis i vekt-kategorier med PegIntron styrkene i henhold til **Tabell 1**. Ribavirinkapslene skal gis oralt sammen med mat hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld).

Tabell 1 – Dosering ved kombinasjonsbehandling*

Kroppsvekt (kg)	PegIntron		Ribavirin kapsler	
	Styrke PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrerer en gang i uken (ml)	Total daglig ribavirin dose (mg)	Antall kapsler (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 morgen, 2 kveld

b: 2 morgen, 3 kveld

c: 3 morgen, 3 kveld

d: 3 morgen, 4 kveld

* se preparatomtale for boceprevir for detaljer om dosering av boceprevir i trippelbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighet - Naive pasienter

Trippelbehandling: Se preparatomtale for boceprevir.

Kombinasjonsbehandling: Forventet vedvarende virologisk respons - Pasienter infisert med genotype 1 virus som ikke oppnår ikke-detekterbar HCV-RNA eller viser tilstrekkelig virologisk respons ved behandlingsuke 4 eller 12, vil med svært liten sannsynlighet oppnå en vedvarende virologisk respons, og det bør vurderes å seponere (se også pkt. 5.1).

- Genotype 1:

- Pasienter som har ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 12, bør fortsette behandlingen i ytterligere ni måneder (dvs. totalt 48 uker).
- Pasienter med detekterbar, men ≥ 2 log reduksjon i HCV-RNA-nivå fra utgangsverdiene ved behandlingsuke 12, bør revurderes ved behandlingsuke 24 og dersom HCV-RNA er ikke-detekterbar, bør de fortsette ut behandlingen (dvs. 48 uker totalt). Dersom HCV-RNA fortsatt er detekterbar ved behandlingsuke 24, bør det likevel vurderes å seponere behandling.
- I undergruppen av pasienter med genotype 1-infeksjon og lav virusmengde ($< 600\,000$ IE/ml) som blir HCV-RNA negative i behandlingsuke 4 og som fortsatt er HCV-RNA negative i behandlingsuke 24, kan behandlingen enten stoppes etter behandlingsuke 24 eller fortsette i ytterligere 24 uker (dvs. totalt 48 ukers behandlingsvarighet). En behandlingsvarighet på totalt 24 uker kan imidlertid være forbundet med en høyere risiko for tilbakefall enn ved 48 ukers behandlingsvarighet (se pkt. 5.1).

- Genotype 2 eller 3:
Det anbefales at alle pasienter behandles med kombinasjonsbehandling i 24 uker, unntatt pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon som skal behandles i 48 uker.
- Genotype 4:
Pasienter infisert med genotype 4 ansees som regel som vanskeligere å behandle, og begrensede studiedata (n=66) indikerer at varigheten av kombinasjonsbehandlingen er forenlig med den for genotype 1.

Voksne - Behandlingsvarighet - Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Kombinasjonsbehandling: Den anbefalte behandlingsvarigheten av kombinasjonsbehandling for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon er 48 uker, uavhengig av genotype.

Forventet respons og non-respons hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon - Tidlig virologisk respons i uke 12, definert som en reduksjon i virusmengde på 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA har vist å være prediktiv for vedvarende respons. Den negative prediktive verdien for vedvarende respons hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin, var 99 % (67/68, Studie 1) (se pkt. 5.1). En positiv prediktiv verdi på 50 % (52/104, Studie 1) ble sett hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon som fikk kombinasjonsbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighet – Rebehandling

Trippelbehandling: Se preparatomtale for boceprevir.

Kombinasjonsbehandling: Forventet vedvarende virologisk respons - Alle pasienter, uavhengig av genotype, som har serum HCV-RNA under deteksjonsgrensene i uke 12 skal behandles med kombinasjonsbehandling i 48 uker. Rebehandlede pasienter som ikke oppnår virologisk respons (dvs. HCV-RNA under detekterbare nivåer) i uke 12 vil sannsynligvis ikke oppnå en vedvarende virologisk respons etter 48 ukers behandling (se også pkt. 5.1).

Rebehandling av mer enn 48 ukers varighet hos non-respondere med genotype 1 er ikke blitt studert med pegylert interferon alfa-2b og ribavirin i kombinasjonsbehandling.

Pediatrik populasjon (kun kombinasjonsbehandling) - Dosering

Dosering for barn fra 3 år og oppover, og ungdom bestemmes av kroppsoverflate for PegIntron og av kroppsvekt for ribavirin. Anbefalt dose av PegIntron er 60 mikrogram/m²/uke subkutant i kombinasjon med ribavirin 15 mg/kg/dag gitt oralt fordelt på to doser samtidig med mat (morgen og kveld).

Pediatrik populasjon (kun kombinasjonsbehandling) - Behandlingsvarighet

- Genotype 1:
Den anbefalte varigheten av kombinasjonsbehandling er ett år. Gjennom ekstrapolering fra kliniske data på kombinasjonsbehandling med standard interferon hos barn (negativ prediktiv verdi 96 % for interferon alfa-2b/ribavirin), er det svært usannsynlig at pasienter som ikke oppnår virologisk respons etter 12 uker, vil bli vedvarende virologiske respondere. Det er derfor anbefalt at barn og ungdom som behandles med PegIntron/ribavirin i kombinasjon, skal avslutte behandling dersom deres HCV-RNA har falt < 2 log₁₀ ved uke 12, sammenlignet med før behandling, eller dersom de har detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 24.
- Genotype 2 eller 3:
Den anbefalte varigheten av kombinasjonsbehandling er 24 uker.
- Genotype 4:
Kun 5 barn og ungdommer med genotype 4 ble behandlet i den kliniske studien med PegIntron/ribavirin. Anbefalt varighet av kombinasjonsbehandling er ett år. Det er anbefalt at barn og ungdom som behandles med PegIntron/ribavirin i kombinasjon skal avslutte behandling dersom HCV-RNA har falt < 2 log₁₀ ved uke 12, sammenlignet med før behandling, eller dersom de har detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 24.

PegIntron monoterapi – Voksne

Dosering

Regimet for PegIntron monoterapi er 0,5 eller 1,0 mikrogram/kg/uke. Den laveste tilgjengelige styrken på PegIntron er 50 mikrogram/0,5 ml. Derfor må dosen til pasienter foreskrevet 0,5 mikrogram/kg/uke justeres ved hjelp av volum som vist i **Tabell 2**. For dosen på 1,0 mikrogram/kg kan det gjøres tilsvarende justeringer av volum eller benyttes alternerende styrker som vist i **Tabell 2**. PegIntron monoterapi ble ikke studert hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon.

Tabell 2 – Dosering ved monoterapi

Kroppsvekt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrke PegIntron (µg/0,5ml)	Administrerer en gang i uken (ml)	Styrke PegIntron (µg/0,5ml)	Administrerer en gang i uken (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-89	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minste volum som kan avgis fra penn er 0,2 ml.

* Hetteglass må brukes.

** For pasienter > 120 kg, bør PegIntron-dosen beregnes basert på pasientens individuelle vekt. Det kan være nødvendig å kombinere ulike styrker og volum av PegIntron.

Varighet av behandlingen

For pasienter som viser virologisk respons ved uke 12 bør behandlingen fortsette i minst en ny tre-måneders periode (dvs. totalt seks måneder). Avgjørelsen om å fortsette behandlingen i ett år bør baseres på andre prognostiske faktorer (f.eks. genotype, alder > 40 år, mannlig kjønn, brodannende fibrose).

Dosejustering hos alle pasienter (monoterapi, kombinasjonsbehandling og trippelbehandling)

Dersom det oppstår alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieverdier under behandlingen med PegIntron monoterapi, kombinasjons- eller trippelbehandling, skal dosen av PegIntron og/eller ribavirin justeres til bivirkningene avtar, dersom dette er hensiktsmessig. Dosereduksjon av boceprevir anbefales ikke. Boceprevir må ikke administreres i fravær av PegIntron og ribavirin.

Siden god etterlevelse kan være viktig for resultatet av behandlingen, skal dosen av PegIntron og ribavirin holdes så tett opptil den anbefalte standarddosen som mulig. Ufra kliniske studier er det utarbeidet retningslinjer for dosejusteringene.

Retningslinjer for dosereduksjon ved kombinasjonsbehandling

Tabell 2a Retningslinjer for dosejustering ved kombinasjonsbehandling basert på laboratorieparametre

Laboratorieverdier	Reduser kun daglig dose ribavirin (se note 1) dersom:	Reduser kun PegIntron dosen (se note 2) dersom:	Avbryt kombinasjonsbehandlingen dersom:
Hemoglobin	≥ 8,5 g/dl, og < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl

Laboratorieverdier	Reduser kun daglig dose ribavirin (se note 1) dersom:	Reduser kun PegIntron dosen (se note 2) dersom:	Avbryt kombinasjonsbehandlingen dersom:
Voksne: Hemoglobin hos: Pasienter med anamnese på stabil hjertesykdom Barn og ungdom: ikke gjeldende	≥ 2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4 ukers periode under behandling (permanent dosereduksjon)		< 12 g/dl etter 4 uker med dosereduksjon
Leukocytter	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, og $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Nøytrofile	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$ (voksne) $\geq 50 \times 10^9/l$, og $< 70 \times 10^9/l$ (barn og ungdom)	$< 25 \times 10^9/l$ (voksne) $< 50 \times 10^9/l$ (barn og ungdom)
Bilirubin – direkte	-	-	$2,5 \times \text{ØNG}^*$
Bilirubin - indirekte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (i > 4 uker)
Serumkreatinin	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Seponer ribavirin ved $\text{KrCL} < 50$ ml/minutt
Alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)	-	-	2 x utgangsverdi og $> 10 \times \text{ØNG}^*$ 2 x utgangsverdi og $> 10 \times \text{ØNG}^*$

* Øvre normalgrense

Note 1: Hos voksne pasienter er første dosereduksjon av ribavirin på 200 mg/dag (utenom hos pasienter som får 1400 mg, bør dosereduksjonen være på 400 mg/dag). Dersom det er nødvendig er andre dosereduksjon av ribavirin på ytterligere 200 mg/dag. Pasienter med redusert ribavirindose til 600 mg daglig skal ta én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden.

Hos barn og ungdom skal første dosereduksjon av ribavirin være til 12 mg/kg/dag, og andre dosereduksjon av ribavirin til 8 mg/kg/dag.

Note 2: Hos voksne pasienter er første dosereduksjon av PegIntron til 1,0 mikrogram/kg/uke. Dersom det er nødvendig er andre dosereduksjon av PegIntron til 0,5 mikrogram/kg/uke. For pasienter på PegIntron monoterapi: se avsnitt om retningslinjer for dosereduksjon ved monoterapi, for dosereduksjon.

Hos barn og ungdom skal første dosereduksjon av PegIntron være til 40 mikrogram/m²/uke og andre dosereduksjon av PegIntron være til 20 mikrogram/m²/uke.

Dosereduksjon av PegIntron hos voksne kan gjennomføres ved å redusere det foreskrevne volumet eller ved å benytte en lavere dosestyrke som vist i **Tabell 2b**. Dosereduksjon av PegIntron hos barn og ungdom kan gjennomføres ved å justere den anbefalte dosen i en to-trinnsprosess fra startdosen på 60 mikrogram/m²/uke, til 40 mikrogram/m²/uke og deretter til 20 mikrogram/m²/uke dersom det er nødvendig.

Tabell 2b To-trinns dosereduksjon av PegIntron ved kombinasjonsbehandling hos voksne

Første dosereduksjon av PegIntron til 1,0 µg/kg				Andre dosereduksjon av PegIntron til 0,5 µg/kg			
Kroppsvekt (kg)	Styrke PegIntron (µg/0,5 ml)	Mengde PegIntron til administrering (µg)	Volum av PegIntron til administrering (ml)	Kroppsvekt (kg)	Styrke PegIntron (µg/0,5 ml)	Mengde PegIntron til administrering (µg)	Volum av PegIntron til administrering (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,20
40 – 50	120	48	0,20	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,20
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,50	76 – 85	120	48	0,20
86 - 105	120	96	0,40	86 – 105	50	50	0,50
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,40

Retningslinjer for dosereduksjon ved PegIntron monoterapi hos voksne

Retningslinjer for dosejustering for voksne pasienter som bruker PegIntron monoterapi er vist i **Tabell 3a**.

Tabell 3a Retningslinjer for dosejustering av PegIntron monoterapi hos voksne basert på laboratorieparametre

Laboratorieverdier	Reduser PegIntron dosen til halv dose dersom:	Avbryt PegIntron dersom:
Nøytrofile	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Dosereduksjon for voksne pasienter som bruker 0,5 µg/kg PegIntron monoterapi kan gjennomføres ved å halvere det foreskrevne volumet, som vist i **tabell 3b**.

Tabell 3b – Redusert PegIntron dose (0,25 µg/kg) ved 0,5 µg/kg monoterapiregimet hos voksne

Kroppsvekt (kg)	Styrke PegIntron (µg/0,5 ml)	Mengde PegIntron til administrering (µg)	Volum av PegIntron til administrering (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minste volum som kan avgis fra penn er 0,2 ml.

* Hetteglass må brukes.

** For pasienter > 120 kg, bør PegIntron-dosen beregnes basert på pasientens individuelle vekt. Det kan være nødvendig å kombinere ulike styrker og volum av PegIntron.

For voksne pasienter som bruker 1,0 µg/kg PegIntron monoterapi, kan dosereduksjon gjennomføres ved å halvere det foreskrevne volumet eller ved å benytte en lavere dosestyrke som vist i **Tabell 3c**.

Tabell 3c – Redusert PegIntron dose (0,5 µg/kg) ved 1,0 µg/kg monoterapiregimet hos voksne

Kroppsvekt (kg)	Styrke PegIntron ($\mu\text{g}/0,5\text{ml}$)	Mengde PegIntron til administrering (μg)	Volum av PegIntron til administrering (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minste volum som kan avgis fra penn er 0,2 ml.

* Hetteglass må brukes.

** For pasienter > 120 kg, bør PegIntron-dosen beregnes basert på pasientens individuelle vekt. Det kan være nødvendig å kombinere ulike styrker og volum av PegIntron.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi

PegIntron skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-50 ml/minutt), skal startdosen av PegIntron reduseres med 25 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Kreatininclearance 15-29 ml/minutt) skal startdosen av PegIntron reduseres med 50 %. Data for bruk av PegIntron hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt er ikke tilgjengelig (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inklusive de på hemodialyse, skal kontrolleres nøye. Dersom nyrefunksjonen reduseres under behandling skal behandling med PegIntron avsluttes.

Kombinasjonsbehandling eller trippelbehandling

Pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt skal ikke behandles med PegIntron i kombinasjon med ribavirin (se preparatomtale for ribavirin). Ved administrering som kombinasjonsbehandling eller som trippelbehandling bør pasienter med svekket nyrefunksjon kontrolleres nøye med hensyn til utvikling av anemi.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av behandling med PegIntron er foreløpig ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. PegIntron skal derfor ikke benyttes av disse pasientene.

Eldre (≥ 65 år)

Det finnes ingen åpenbare aldersrelaterte effekter på farmakokinetikken til PegIntron. Resultater fra eldre pasienter som er behandlet med engangsdoser med PegIntron tyder ikke på at det er nødvendig med noen justering av dosen for PegIntron basert på alder (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

PegIntron i kombinasjon med ribavirin kan brukes hos barn fra og med 3 år.

Administrasjonsmåte

PegIntron skal administreres som subkutan injeksjon. For egne håndteringsinstruksjoner, se pkt. 6.6. Pasienter kan selv injisere PegIntron dersom legen anser dette som forsvarlig, og pasienten kontrolleres ved behov.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre interferoner eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,

- tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollert hjertesykdom i de siste seks måneder (se pkt. 4.4),
- alvorlige svekkende medisinske tilstander,
- autoimmun hepatitt eller tidligere autoimmun sykdom,
- alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dekompensert levercirrhose,
- tidligere eller pågående tyreoidesykdom dersom denne ikke kan kontrolleres med konvensjonell behandling,
- epilepsi og/eller nedsatt funksjon av sentralnervesystemet (CNS),
- HCV/HIV-pasienter med cirrhose og Child-Pugh-skåre ≥ 6 ,
- bruk av PegIntron sammen med telbivudin.

Pediatrik populasjon

- Nåværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk tilstand, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

Kombinasjonsbehandling eller trippelbehandling

Se også preparatomtalene for ribavirin og boceprevir dersom PegIntron skal gis i kombinasjon med disse til pasienter med kronisk hepatitt C.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatriske og sentralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk er blitt observert hos noen pasienter under behandling med PegIntron, og selv etter avsluttet behandling, hovedsaklig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Andre CNS-effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre, slik som drapstanker), bipolare sykdommer, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert med alfa-interferoner. Pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom slike symptomer forekommer skal den potensielle alvorligheten av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmords- eller drapstanker oppdages, anbefales det at behandling med PegIntron avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon etter behov.

Pasienter med nåværende eller tidligere psykiatriske lidelser

Dersom behandling med peginterferon alfa-2b vurderes som nødvendig hos voksne pasienter med nåværende eller tidligere psykiatriske lidelser, skal dette kun startes opp etter å ha sørget for passende individualisert diagnostikk og terapeutisk oppfølging av den psykiatriske lidelsen.

- Bruk av PegIntron hos barn og ungdom med en nåværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hos barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b i kombinasjon med ribavirin, ble selvmordstanker eller –forsøk rapportert med en høyere frekvens enn hos voksne pasienter (2,4 % mot 1 %) under behandling og under oppfølgingsperioden på 6 måneder etter behandling. Barn og ungdom fikk, på samme måte som voksne pasienter, andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, følelsesmessig ustabilitet og somnolens).

Pasienter med stoffbruk/-misbruk

HCV-infiserte pasienter med et samtidig stoffmisbruk (alkohol, cannabis, o.l.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverre allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa ansees nødvendig for disse pasientene, må nærvær av psykiatrisk komorbiditet og muligheten for annen stoffbruk vurderes nøye og håndteres adekvat før behandling initieres. En tverrfaglig tilnærming, som inkluderer psykiatrisk helsearbeider eller misbruksspesialist, bør om nødvendig vurderes for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienten bør overvåkes nøye under behandlingen og etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon anbefales ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og bruk av stoff.

Vekst og utvikling (barn og ungdom)

Under behandling i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til og med 17 år, var vekttap og veksthemming vanlig. Tilgjengelige langtidsdata for barn som fikk kombinasjonsbehandling med pegylert interferon/ribavirin indikerer betydelig veksthemming. 32 % (30/94) av pasientene hadde >15 persentil reduksjon i høyde-for-alder persentilen 5 år etter avsluttet kombinasjonsbehandling (se pkt 4.8 og 5.1).

Nytte/risiko-vurdering i hvert enkelt tilfelle hos barn

Forventet nytte av behandling skal nøye vurderes opp mot sikkerhetsinformasjon sett hos barn og ungdommer i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er viktig å ta med i betraktningen at kombinasjonsbehandling ga veksthemming som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter.
- Risikoen skal overveies med hensyn til barnets sykdomsbilde, slik som tegn på sykdomsprogresjon (spesielt fibrose), andre sykdommer som kan påvirke sykdomsprogresjonen negativt (som samtidig HIV-infeksjon) og prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusmengde).

Når det er mulig bør barnet behandles etter den pubertale vekstspurten for å redusere risikoen for veksthemming. Selv om det er begrenset med data, ble det ikke vist noen langtidseffekter på seksuell modning i den 5-årige oppfølgingsstudien.

Mer uttalt sløvhets og koma, inklusive tilfeller av encefalopati, har blitt observert hos enkelte pasienter, vanligvis eldre pasienter som har fått høye doser på onkologiske indikasjoner. Selv om disse bivirkningene vanligvis er reversible, har det for enkelte pasienter tatt opptil tre uker å bli kvitt dem. I svært sjeldne tilfeller har epileptiske anfall oppstått ved høye doser interferon alfa.

Alle pasientene i de utvalgte kronisk hepatitt C studiene gjennomgikk en leverbiopsi før inklusjon, men i enkelte tilfeller (f.eks. pasienter med genotype 2 eller 3) kan behandling skje uten histologisk verifisering. Gjeldende behandlingsretningslinjer bør konsulteres om hvorvidt en leverbiopsi er nødvendig før behandlingsstart.

Akutt overfølsomhet

Akutte overfølsomhetsreaksjoner (f. eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi) har sjelden vært observert under interferon alfa-2b behandling. Dersom en slik reaksjon inntreffer under behandlingen med PegIntron, skal behandlingen avbrytes og adekvat medisinsk behandling umiddelbart igangsettes. Forbigående utslett nødvendigvis ikke at behandlingen må avbrytes.

Kardiovaskulære system

Som for interferon alfa-2b skal voksne pasienter med kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt i anamnesen og/eller tidligere eller nåværende arytmi sykdom, som får behandling med PegIntron, overvåkes nøye. Det anbefales at pasienter med pågående hjerteabnormaliteter skal ta EKG før og under behandlingen. Hjertearytmier (spesielt supraventrikulære) svarer vanligvis på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen med PegIntron avbrytes. Det foreligger ingen data på barn eller ungdom med tidligere hjertesykdom.

Leversvikt

PegIntron øker risikoen for leverdekompenasjon og død hos pasienter med cirrhose. Som for alle interferoner skal behandlingen med PegIntron avbrytes hos pasienter som utvikler forverring i koagulasjonsmarkører, noe som kan være et tegn på leverdekompenasjon. Leverenzymene og leverfunksjon bør overvåkes nøye hos pasienter med cirrhose.

Pyreksi

Selv om pyreksi kan være assosiert med influensalignende syndrom som ofte er rapportert under interferonbehandling, skal andre årsaker til vedvarende pyreksi utelukkes.

Hydrering

Adekvat hydrering må opprettholdes hos pasienter som gjennomgår behandling med PegIntron, da hypotensjon relatert til væsketap er blitt observert hos enkelte pasienter som er behandlet med alfa-interferoner. Væskeerstatning kan være nødvendig.

Forandringer i lungene

Lungeinfiltrat, pneumonitt og pneumoni, i enkelte tilfeller med dødelig utgang, har sjelden blitt observert hos pasienter behandlet med alfa-interferon. Enhver pasient som utvikler pyreksi, hoste, dyspné eller andre respiratoriske symptomer, skal ta røntgen av lungene. Dersom lungerøntgen viser lungeinfiltrat eller dersom det finnes tegn på nedsatt lungefunksjon, bør pasienten overvåkes nøye eller dersom det er nødvendig skal behandlingen med alfa-interferon avbrytes. Umiddelbar avbrudd i behandling med alfa-interferon og behandling med kortikosteroider synes å være assosiert med at pulmonale bivirkninger forsvinner.

Autoimmun sykdom

Utviklingen av autoantistoffer og autoimmune sykdommer er rapportert under behandling med alfa-interferoner. Pasienter som er predisponerte for å utvikle autoimmune sykdommer kan ha en økt risiko. Pasienter med tegn eller symptomer forenelig med autoimmun sykdom, bør evalueres nøye, og nytten kontra risikoen ved å fortsette interferonbehandlingen bør vurderes på nytt (se også pkt. 4.4 **Forandringer i skjoldbruskkjertelen** og pkt. 4.8).

Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-syndrom er blitt rapportert hos pasienter med kronisk hepatitt C behandlet med interferon. Dette syndromet er en granulomatøs betennelsessykdom som påvirker øynene, hørselssystemet, hjernehindene og huden. Dersom man mistenker VKH-syndrom skal antiviral behandling seponeres og kortikosteroidbehandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Okulære endringer

Oftalmologiske forstyrrelser inklusive retinalblødning, retinale eksudater, alvorlig netthinneløsning og okklusjon av retinalarterie eller -vene, er rapportert i sjeldne tilfeller etter behandling med alfa-interferoner (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør gjennomgå en øyeundersøkelse før behandlingsstart. Enhver pasient som klager på okulære symptomer inklusive tap av synsskarphet eller synsfelt, skal umiddelbart gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Periodiske synsundersøkelser anbefales under behandling med PegIntron, spesielt hos pasienter med sykdommer som kan ha sammenheng med retinopati slik som diabetes mellitus eller hypertensjon. Det bør vurderes å avslutte behandlingen med PegIntron hos pasienter som utvikler nye eller forverrede øyesykdommer.

Forandringer i skjoldbruskkjertelen

I sjeldne tilfeller har voksne pasienter som ble behandlet for kronisk hepatitt C med alfa-interferon utviklet tyreoidforstyrrelser, enten hypo- eller hypertyreoidisme. Omtrent 21 % av barn behandlet med PegIntron/ribavirin i kombinasjonsbehandling utviklet økning i tyreoidstimulerende hormon (TSH). Ytterligere omtrent 2 % hadde en forbigående reduksjon under den nedre normalgrensen. Før oppstart med PegIntronbehandling, må TSH-nivåer vurderes, og en eventuell tyreoidadysfunksjon oppdaget på dette tidspunkt må behandles med konvensjonell behandling. Under pågående behandling, skal TSH-nivåene bestemmes dersom en pasient utvikler symptomer som tyder på mulig tyreoidadysfunksjon. Ved nedsatt tyreoidafunksjon, kan behandlingen med PegIntron fortsette dersom TSH-nivåene kan holdes innen normalområdet med medisiner. Barn og ungdom skal monitoreres for tegn på tyreoidadysfunksjon hver 3. måned (f.eks. TSH).

Metabolske forstyrrelser

Hypertriglyseridemi og forverring av hypertriglyseridemi, noen ganger alvorlig, har vært observert. Monitorering av lipidverdier anbefales derfor.

Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Mitokondriell toksisitet og laktacidose

Pasienter som samtidig har HIV og som mottar høyaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha økt risiko for å utvikle laktacidose. Det bør utvises forsiktighet når PegIntron og ribavirin behandling startes i tillegg til HAART-behandling (se preparatomtale for ribavirin).

Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som behandles med HAART, kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Risikoen i denne pasientgruppen kan øke ved å legge til behandling med alfa-interferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral (ARV) og anti-hepatitt-behandling skal undersøkes nøye ved å vurdere deres Child-Pugh-skåre under behandlingen. Pasienter som får leverdekompensasjon skal umiddelbart avslutte sin anti-hepatitt-behandling og ARV-behandlingen skal revurderes.

Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b/ribavirin og HAART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøyтроpeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt 4.2, og "Laboratorieundersøkelser" nedunder og pkt. 4.8).

Pasienter behandlet med PegIntron og ribavirin i kombinasjonsbehandling og zidovudin, har en økt risiko for å utvikle anemi. Samtidig bruk av denne kombinasjonen med zidovudin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pasienter med lave CD4-tall

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/µl. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med PegIntron og ribavirin.

Samtidig infeksjon med HCV/HBV

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B (noen med alvorlige følger) har blitt rapportert hos pasienter samtidig infisert med hepatitt B- og C-virus og behandlet med interferon. Frekvensen av slik reaktivering synes å være lav.

Alle pasienter bør testes for hepatitt B før oppstart av behandling med interferon for hepatitt C. Pasienter samtidig infisert med hepatitt B og C må overvåkes og håndteres i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer.

Dentale og periodentale lidelser

Dentale og periodentale lidelser som kan føre til tap av tenner, er blitt rapportert hos pasienter som får PegIntron og ribavirin i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet ha en ødeleggende effekt på tenner og slimhinne i munnen under langtidsbehandling med kombinasjonen av PegIntron og ribavirin. Pasienter skal børste tennene grundig to ganger daglig og ha regelmessige tannundersøkelser. I tillegg kan noen pasienter få oppkast. Dersom dette skjer, skal de rådes til å skylle munnen grundig etterpå.

Organtransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av PegIntron alene eller i kombinasjon med ribavirin til behandling av hepatitt C er ikke undersøkt hos pasienter med transplantert lever eller andre transplanterte organer. Preliminære data indikerer at interferon alfa-behandling kan være forbundet med økt hyppighet av avstøtning av transplanterte nyrer. Avstøtning av transplantert lever er også rapportert.

Annet

På grunn av rapporter om at interferon alfa kan forverre pågående psoriasissykdom og sarkoidose, anbefales bruk av PegIntron til pasienter med psoriasis eller sarkoidose kun dersom den potensielle fordel oppveier den potensielle risiko.

Laboratorieundersøkelser

Hematologiske standardundersøkelser, blodkjemi og en test av tyreoideafunksjonen må bli utført på alle pasienter før oppstart av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan anses som anbefalte retningslinjer før PegIntron behandlingen initieres er:

- Trombocytter $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Nøytrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH-nivå må ligge innen normalområdet

Evalueringer av laboratorieverdier må utføres ved uke 2 og 4 etter behandlingsstart, og deretter periodisk etter hva som ansees som klinisk tilstrekkelig. HCV-RNA bør måles periodisk under behandling (se pkt. 4.2).

Langtids vedlikeholdsmonoterapi

Det har blitt påvist i en klinisk studie at peginterferon alfa-2b ved lave doser (0,5 µg/kg/uke) ikke er effektiv som langtids vedlikeholdsmonoterapi (med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 2,5 år) for å hindre sykdomsprogresjon hos pasienter som ikke responderte på behandlingen og som hadde kompensert cirrhose. Ingen statistisk signifikant effekt på tidspunkt for utvikling av den første kliniske hendelsen (leverdekompensasjon, hepatocellulært carcinom, død og/eller levertransplantasjon) ble observert, sammenlignet med fravær av behandling.

PegIntron bør derfor ikke brukes som langtids vedlikeholdsmonoterapi.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i PegIntron

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Telbivudin

En klinisk studie som undersøkte kombinasjonen av 600 mg telbivudin daglig med 180 mikrogram pegylert interferon alfa-2a én gang i uken ved subkutan administrasjon, indikerer at denne kombinasjonen er assosiert med økt risiko for å utvikle perifer nevropati. Mekanismen bak disse hendelsene er ikke kjent (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i SPC for telbivudin). Videre er det ikke vist sikkerhet og effekt av telbivudin kombinert med interferoner til behandling av kronisk hepatitt B. Derfor er kombinasjonen av PegIntron med telbivudin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Metadon

Pasienter med kronisk hepatitt C som gikk på fast vedlikeholdsbehandling med metadon og som ikke hadde fått peginterferon alfa-2b før, fikk i tillegg PegIntron 1,5 mikrogram/kg/uke subkutan i 4 uker. Dette ga en økning i AUC for R-metadon på ca. 15 % (95 % KI for estimert AUC-ratio 103 – 128 %). Det er ukjent om dette funnet har klinisk betydning, men pasienter bør kontrolleres nøye for tegn og symptomer på økt sedativ effekt og åndedrettsdepresjon. Risikoen for QTc-forlengelse bør tas i betraktning, spesielt hos pasienter som får høy dose med metadon.

Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidig administrerte legemidler

Den potensielle interaksjonen mellom peginterferon alfa-2b (PegIntron) og substrater for metabolske enzymer ble evaluert i tre kliniske flerdosestudier på farmakologi. I disse studiene ble effekten av flerdoseregimer med peginterferon alfa-2b (PegIntron) undersøkt hos hepatitt C-pasienter (1,5 mikrogram/uke) eller friske (1 mikrogram/uke eller 3 mikrogram/uke) (**Tabell 4**). Det ble ikke observert noen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom peginterferon alfa-2b (PegIntron) og tolbutamid, midazolam eller dapson. Derfor er det ikke nødvendig med dosejustering når peginterferon alfa-2b (PegIntron) administreres sammen med legemidler som metaboliseres av

CYP2C9, CYP3A4 og N-acetyltransferase. Eksponeringen for koffein og desipramin økte beskjedent ved samtidig administrasjon av peginterferon alfa-2b (PegIntron) og koffein eller desipramin. Når PegIntron administreres til pasienter sammen med legemidler som metaboliseres av CYP1A2 eller CYP2D6, vil omfanget av reduksjon i cytokrom P 450-aktivitet antagelig ikke ha klinisk innvirkning, bortsett fra legemidler med smalt terapeutisk vindu (**Tabell 5**).

Tabell 4 Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidig administrerte legemidler

Samtidig administrert legemiddel	Dose peginterferon alfa-2b	Studiepopulasjon	Geometrisk gjennomsnittlig ratio (ratio med/uten peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C _{max} (90% KI)
Koffein (CYP1A2-substrat)	1,5 mikrog/kg/uke (4 uker)	Kronisk hepatitt C-pasienter (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mikrog/kg/uke (4 uker)	Friske (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrog/kg/uke (2 uker)	Friske (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-substrat)	1,5 mikrog/kg/uke (4 uker)	Kronisk hepatitt C-pasienter (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 mikrog/kg/uke (4 uker)	Friske (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 mikrog/kg/uke (2 uker)	Friske (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfan-hydrobromid (CYP2D6- og CYP3A-substrat)	1,5 mikrog/kg/uke (4 uker)	Kronisk hepatitt C-pasienter (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 mikrog/kg/uke (4 uker)	Friske (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramin (CYP2D6-substrat)	3 mikrog/kg/uke (2 uker)	Friske (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substrat)	1,5 mikrog/kg/uke (4 uker)	Kronisk hepatitt C-pasienter (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mikrog/kg/uke (4 uker)	Friske (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrog/kg/uke (2 uker)	Friske (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (N-acetyltransferase-substrat)	1,5 mikrog/kg/uke (4 uker)	Kronisk hepatitt C-pasienter (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Beregnet fra urindata innsamlet gjennom et intervall på 48 timer

Beregnet fra urindata innsamlet gjennom et intervall på 24 timer

Tabell 5 Forsiktighetsregler ved samtidig administrering (PegIntron bør gis med forsiktighet ved samtidig administrering av følgende legemidler)

Legemiddel	Tegn, symptomer og behandling	Mekanisme og risikofaktorer
Teofyllin	Samtidig administrering av teofyllin med legemidlet (PegIntron) kan øke blodkonsentrasjonen av teofyllin. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av teofyllin med legemidlet (PegIntron). Det bør henvises til pakningsvedlegget for teofyllin når dette administreres sammen med legemidlet (PegIntron)	Metabolismen av teofyllin blir undertrykt av den inhiberende virkningen av legemidlet (PegIntron) på CYP1A2.
Tioridazin	Samtidig administrering av tioridazin med legemidlet (PegIntron) kan øke blodkonsentrasjonen av tioridazin. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av tioridazin med legemidlet (PegIntron). Det bør henvises til pakningsvedlegget for tioridazin når dette administreres sammen med legemidlet (PegIntron)	Metabolismen av tioridazin blir undertrykt av den inhiberende virkningen av legemidlet (PegIntron) på CYP2D6.
Teofyllin, antipyrin, warfarin	Forhøyet blodkonsentrasjon av disse legemidlene har blitt rapportert når de administreres sammen med andre interferonpreparater. Derfor bør forsiktighet utvises.	Metabolismen av andre legemidler i leveren kan bli undertrykt.
Zidovudin	Når administrert sammen med andre interferonpreparater, kan den undertrykkende effekten på beinmargsfunksjonen forsterkes og forverring av blodcellereduksjon, f.eks. i form av reduserte hvite blodceller, kan forekomme.	Virkningsmekanismen er ukjent, men det antas at begge legemidlene har beinmargssuppressiv effekt.
Immunsuppressiv behandling	Når administrert sammen med andre interferonpreparater, kan effekten av immunsuppressiv behandling svekkes hos transplanterte (nyre, beinmarg, osv.) pasienter.	Det antas at avstøtningsreaksjoner kan induseres.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom PegIntron og ribavirin i en farmakokinetisk flerdosestudie.

Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Nukleosidanaloger

Bruk av nukleosidanaloger, alene eller i kombinasjon med andre nukleosider, har resultert i laktacidose. Farmakologisk sett øker ribavirin antall fosforylerte metabolitter av purinnukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan potensere risikoen for laktacidose induert av purinnukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av ribavirin og didanosin er ikke anbefalt. Mitokondriell toksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, noen av dem fatale, er blitt rapportert (se preparatomtale for ribavirin).

En forverring av anemi forårsaket av ribavirin er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt til HIV-behandling, selv om den eksakte mekanismen må undersøkes nærmere. Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin er ikke anbefalt pga. økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Man bør vurdere å erstatte zidovudin i et kombinert antiretroviralt behandlingsregime dersom dette allerede er etablert. Dette er spesielt viktig hos pasienter med zidovudinindusert anemi i anamnesen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/ prevensjon hos menn og kvinner

PegIntron anbefales til bruk hos fertile kvinner kun når effektivt prevensjonsmiddel benyttes under behandlingen.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller hos partneren til mannlige pasienter som behandles med PegIntron i kombinasjon med ribavirin. Kvinner i fruktbar alder må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke effektiv prevensjon i løpet av behandlingen og i 7 måneder etter avsluttet behandling (se preparatomtale for ribavirin).

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelig data for bruk av interferon alfa-2b hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Interferon alfa-2b har vist seg å være abortfremkallende hos primater. Det er også sannsynlig at PegIntron kan ha denne effekten.

Risikoen for mennesker er ukjent. PegIntron skal bare brukes under svangerskap hvis den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsaker alvorlige misdannelser hos fosteret ved bruk under graviditet.

Ribavirinbehandling er derfor kontraindisert hos gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i dette legemidlet går over i morsmelk. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, bør ammingen avbrytes før behandlingen starter.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data når det gjelder potensiell påvirkning av PegIntron-behandling på mannlige eller kvinnelige fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som blir slitne, søvnige eller forvirret under behandling med PegIntron skal rådes til å unngå bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne

Trippelbehandling

Se preparatomtale for boceprevir.

Kombinasjonsbehandling og monoterapi

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige behandlings-relaterte bivirkningene rapportert under kliniske studier med PegIntron i kombinasjon med ribavirin hos voksne var tretthet, hodepine og reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse ble sett hos flere enn halvparten av pasientene i studien. Andre bivirkninger som ble rapportert hos flere enn 25 % av pasientene var kvalme, frysninger, insomni, anemi, pyreksi, myalgi, asteni, smerte, alopeci, anoreksi, vekttap, depresjon, utslett og irritabilitet. De mest hyppige rapporterte bivirkningene var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighet og kunne håndteres uten behov for doseendring eller seponering av behandling. Tretthet, alopeci, pruritus, kvalme, anoreksi, vekttap, irritabilitet og insomni forekom betydelig sjeldnere hos pasienter behandlet med PegIntron monoterapi sammenlignet med de som ble behandlet med kombinasjonsbehandling (se **Tabell 6**).

Tabell over bivirkninger

De følgende behandlings-relaterte bivirkningene ble rapportert i kliniske studier eller gjennom overvåking etter markedsføring hos voksne pasienter behandlet med peginterferon alfa-2b, inkludert PegIntron monoterapi eller PegIntron/ribavirin. Disse reaksjonene er ført opp i **Tabell 6** inndelt etter organsystem og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller gjennom overvåking etter markedsføring hos voksne pasienter behandlet med peginterferon alfa-2b, inkludert PegIntron monoterapi eller PegIntron + ribavirin

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon*, faryngitt*
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt
Mindre vanlige:	Infeksjon på injeksjonsstedet, nedre luftveisinfeksjon
Ikke kjent:	Hepatitt B-reaktivering hos pasienter samtidig infisert med HCV/HBV
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi
Ikke kjent:	Ren erytroplasi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose
Ikke kjent:	Akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert angioødem, anafylaksi og anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura, systemisk lupus erythematosus
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hypokalsemi, hyperurikemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemi
Sjeldne:	Diabetisk ketoacidose
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Depresjon, angst*, emosjonell labilitet*, nedsatt konsentrasjon, insomni

Vanlige:	Aggresjon, agitasjon, sinne, endret sinnsstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt
Mindre vanlige:	Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker, psykose, hallusinasjon, panikkanfall
Sjeldne:	Bipolare sykdommer
Ikke kjent:	Drapstanker, mani
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, forvirring, nevralgi, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi,
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Kramper
Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskemi, encefalopati
Ikke kjent:	Lammelse i ansiktet, mononevropatier
Øyesykdommer	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, fotofobi, konjunktivitt, øyeirritasjon, tårekjertelforstyrrelse, øyesmerter, tørre øyne
Mindre vanlige:	Retinale eksudater
Sjeldne:	Tap av synsskarpet eller synsfelt, retinal blødning, retinopati, retinal arterieokklusjon, retinal veneokklusjon, optisk nevritt, papilloødem, maculaødem
Ikke kjent:	Alvorlig netthinneløsning
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Nedsatt hørsel/hørselstap, tinnitus, vertigo
Mindre vanlige:	Øresmerter
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Hjertesvikt, kardiomyopati, arytmi, perikarditt
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi
Ikke kjent:	Perikardvæske
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødmeg
Sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Dyspné*, hoste*
Vanlige:	Dysfoni, epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode
Svært sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
Ikke kjent:	Lungefibrose, pulmonal arteriell hypertensjon [#]
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast*, kvalme, abdominalsmerter, diaré, munntørhet*
Vanlige:	Dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom, stomatitt, munnsår, glossodyn, gingivalblødning, forstoppelse, flatulens, hemoroider, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivitt, glossitt, tannforstyrrelse
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt

Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt
Ikke kjent	Pigmentering av tungen
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Hyperbilirubinemi, leverforstørrelse
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopeci, pruritus*, tørr hud*, utslett*
Vanlige:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaksjoner, makulopapuløst utslett, dermatitt, erytematøst utslett, eksem, nattsvette, hyperhidrose, akne, furunkel, erytem, urtikaria, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse
Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Myalgi, artralgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerte, muskelsvakhhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse, myositt, revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Amenoré, brystsmerte, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse, seksuell dysfunksjon, prostatitt, erektil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Reaksjon på injeksjonsstedet*, betennelse på injeksjonsstedet, tretthet, asteni, irritabilitet, frysninger, pyreksi, influensalignende sykdom, smerte
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, smerte på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse, ansiktsødem, perifert ødem, føle seg unormal, tørste
Sjeldne:	Nekrose på injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vekttap

*Disse bivirkningene var vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i kliniske studier med pasienter behandlet med PegIntron monoterapi.

#Klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger hos voksne

De fleste tilfellene av nøytropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Det oppstod noen tilfeller av mer alvorlig nøytropeni hos pasienter som ble behandlet med den anbefalte dosen av PegIntron i kombinasjon med ribavirin (WHO grad 3: 39 av 186 [21 %] og WHO grad 4: 13 av 186 [7 %]).

I en klinisk studie rapporterte cirka 1,2 % av pasientene behandlet med PegIntron eller interferon alfa-2b i kombinasjon med ribavirin livstruende psykiatriske hendelser under behandlingen. Disse hendelsene inkluderte selvmordstanke og selvmordsforsøk (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære bivirkninger, spesielt arytmier, synes for det meste å kunne settes i sammenheng med eksisterende kardiovaskulær sykdom og tidligere behandling med kardiotoxiske midler (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel etter at behandlingen med interferon-alfa er avsluttet, har en sjelden gang blitt rapportert hos pasienter uten tidligere hjertesykdom.

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon alfa-preparater, særlig hos pasienter med risikofaktorer for PAH (som portal hypertensjon, HIV-infeksjon, cirrhose). Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, typisk flere måneder etter oppstart med interferon alfa.

Øyesykdommer som i sjeldne tilfeller har blitt rapportert med alfa-interferoner inkluderer retinopatii (inklusive makulært ødem), retinalblødninger, okklusjon av retinalarterie eller -vene, retinale eksudater, tap av synsskarphet eller synsfelt, optisk nevritt og papillødem (se pkt. 4.4).

En rekke autoimmune- og immunmedierte sykdommer inklusive thyroideaforstyrrelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artritt (ny eller forverret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vaskulitt, neuropatii inklusive mononeuropatii, og Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom er blitt rapportert etter bruk av alfa-interferoner (se også pkt. 4.4).

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på > 5 % i studier for pasienter med samtidig HCV og HIV-infeksjon som fikk PegIntron i kombinasjon med ribavirin (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon) var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gammaglutamyltransferase (9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mitokondriell toksisitet

Mitokondriell toksisitet og laktacidose er blitt rapportert hos HIV-positive pasienter som fikk NRTI-behandling og ribavirin for samtidig HCV-infeksjon (se pkt. 4.4).

Laboratorieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med doseendring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt. 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk PegIntron i kombinasjon med ribavirin sammenlignet med pasienter som fikk interferon alfa-2b i kombinasjon med ribavirin. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofilitall under 500 celler/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk PegIntron i kombinasjon med ribavirin. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) ble rapportert hos 12 % (23/194) av pasientene behandlet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin.

Reduksjon i CD4-lymfocytter

Behandling med PegIntron i kombinasjon med ribavirin ble forbundet med en reduksjon i absolutt CD4+-celletall innen de første 4 ukene uten en reduksjon i prosentandel av CD4+-celler. Reduksjonen i CD4+-celletall var reversibel ved dosereduksjon eller behandlingsstopp. Bruken av PegIntron i kombinasjon med ribavirin hadde ingen synlig negativ effekt på kontrollen av HIV-viremi under behandling eller oppfølging. Begrensede sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med CD4+-celletall < 200 µl (se pkt. 4.4).

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin.

Pediatrik populasjon

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3-17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med PegIntron og ribavirin, var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekttaap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med PegIntron og ribavirin i 48 uker ble veksthemming sett, som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Vekttaap og veksthemming var svært vanlig under behandling (ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis

15 persentiler og 8 persentiler) og veksthastigheten var hemmet (< 3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker, var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). 94 av 107 barn ble med i en 5 årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos de barna som ble behandlet i 24 uker enn hos de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen blant barna behandlet i 24 eller 48 uker, ble høyde-for-alder persentilen redusert med henholdsvis 1,4 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) behandlet i 24 uker og 40 % (19/48) av barna behandlet i 48 uker hadde en reduksjon på >15 persentiler i høyde-for-alder, fra før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien sammelignet med baselinepersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) behandlet i 48 uker viste en reduksjon på >30 persentiler i høyde-for-alder, fra baseline før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for vekt en reduksjon på 1,3 og 5,5 i vekt-for-alder persentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for BMI en reduksjon på 1,8 og 7,5 i vekt-for-alder persentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjon i høyde, vekt og BMI Z score som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingsstudien av barn behandlet i 48 uker (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i behandlingsfasen av denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøyropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet (29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøyropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon/depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %) og 5 pasienter fikk levotyrosinbehandling for hypotyreoidisme/forhøyet TSH.

Tabell over bivirkninger

Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger ble rapportert hos barn og ungdom behandlet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin. Disse bivirkningene er oppført i **Tabell 7** etter organklasse og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7 Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom behandlet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	Soppinfeksjon, influensa, oral herpes, otitis media, streptokokkfaryngitt, nasofaryngitt, sinusitt
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt, urinveisinfeksjon, gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, leukopeni, nøyropeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyreoidisme
Metabolism and nutrition disorders	
Svært vanlige:	Anoreksi, redusert appetitt

Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Selvmordstanker [§] , selvmordsforsøk [§] , depresjon, aggresjon, følelsesmessig ustabil, sinne, agitasjon, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, insomni
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Dysgeusi, synkope, nedsatt konsentrasjon, somnolens, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, parestesi, hypoestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, tremor
Øyesykdommer	
Vanlige:	Øyesmerte
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepuritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Vertigo
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Karsykdommer	
Vanlige:	Rødme
Mindre vanlige:	Hypotensjon, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Hoste, epistakse, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesen, rhinoré
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Abdominalsmerte, smerte i øvre abdomen oppkast, kvalme
Vanlige:	Diaré, aftøs stomatitt, keilose, munnsår, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Dyspepsi, gingivitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopesi, tørr hud
Vanlige:	Pruritus, utslett, erytematøst utslett, eksem, akne, erytem
Mindre vanlige:	Fotosensitivitetsreaksjon, makulopapuløst utslett, hudavflassing, pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudmisfarging
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Myalgi, artralgi
Vanlige:	Smerte i muskel og skjelett, smerte i ekstremiteter, ryggsmerte
Mindre vanlige:	Muskelkontraksjon, muskelrykning
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Jenter: Dysmenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Erytem på injeksjonsstedet, tretthet, pyreksi, stivhet, influensalignende sykdom, asteni, smerte, sykdomsfølelse, irritabilitet

Vanlige:	Reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, tørrhet på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, føle seg kald
Mindre vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, ansiktssmerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Redusert veksthastighet (reduisert høyde og/eller vekt for alderen)
Vanlige:	Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for anti-tyreoid antistoff
Skader og forgiftninger	
Mindre vanlige:	Kontusjon

[§]klasseeffekt for interferon-alfa produkter – rapportert med standard interferonbehandling hos voksne og pediatriske pasienter; rapportert med PegIntron hos voksne pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger hos barn og ungdom

De fleste endringene i laboratorieverdiene i kliniske studier med PegIntron/ribavirin var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2). Under den kliniske studien med PegIntron brukt i kombinasjon med ribavirin ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Doser opp til 10,5 ganger den tilsiktede dosen er blitt rapportert. Den maksimale daglige dosen rapportert for én dag er 1200 mikrogram. Bivirkningene sett ved overdosering med PegIntron samsvarer som regel med den kjente sikkerhetsprofilen til PegIntron. Alvorlighetsgraden av bivirkningene kan allikevel være høyere. Det finnes ingen spesifikk motgift for PegIntron. Standardmetoder for å øke eliminasjonen av legemiddelet, som f. eks. dialyse, har ikke vist seg å være brukbare. Symptomatisk behandling og nøye overvåkning av pasienten anbefales derfor ved tilfeller av overdosering. Forskrivende lege anbefales å rådføre seg med Giftinformasjonen hvis det er mulig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03A B10.

Rekombinant interferon alfa-2b er kovalent konjugert med monometoksyppolyetylenglykol med en gjennomsnittlig substitusjonsgrad på 1 mol polymer/mol protein. Den gjennomsnittlige molekylvekten er ca. 31300 dalton, hvor proteindelen utgjør ca. 19300.

Virkningsmekanisme

In vitro og *in vivo* studier tyder på at den biologiske aktivitet hos PegIntron kommer fra dets interferon alfa-2b-del.

Interferoner utøver sine cellulære aktiviteter gjennom å bindes til spesifikke membranreseptorer på celleoverflaten. Studier med andre interferoner har vist artsspesifisitet. Imidlertid er visse arter av aper, f.eks. rhesusaper, mottagelige for farmakodynamisk stimulering etter eksponering for humane type I interferoner.

Når interferon er bundet til celledispermbranen, initieres en kompleks sekvens av intracellulære forløp inkludert induksjon av visse enzymer. Man antar at denne prosessen, i det minste delvis, er ansvarlig for de ulike cellulære svar på interferon, inkludert inhibering av virusreplikasjon i virusinfiserte celler, hemming av celleproliferasjon og immunmodulerende aktiviteter som økning av fagocytisk aktivitet hos makrofager og økning av spesifikk cytotoxicitet av lymfocytter på målceller. Noen eller alle disse aktivitetene kan bidra til interferonenes terapeutiske effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b hemmer også virusreplikasjon *in vitro* og *in vivo*. Selv om den eksakte antivirale virkningsmekanismen for rekombinant interferon alfa-2b er ukjent, ser det ut til at vertscellens metabolisme forandres. Denne virkningen hemmer virusreplikasjon, eller dersom replikasjon inntreffer, så er de progene virionene ikke i stand til å forlate cellen.

Farmakodynamiske effekter

Farmakodynamikken for PegIntron ble vurdert i en endose-studie med friske personer ved å undersøke forandringer i oral temperatur, konsentrasjonen av effektorproteiner som neopterin og 2'5'-oligoadenylsyntetase (2'5'-OAS) i serum, så vel som antall hvite blodlegemer og nøytrofile. Personer som ble behandlet med PegIntron viste milde doserelaterte forhøyelser av kroppstemperatur. Etter engangsdoser av PegIntron mellom 0,25 og 2,0 mikrogram/kg/uke, økte serumkonsentrasjonen av neopterin i serum på en doseavhengig måte. Redusert antall nøytrofile og hvite blodlegemer ved slutten av uke 4 korrelerte med dosen PegIntron.

Klinisk effekt og sikkerhet – Voksne

Trippelbehandling med PegIntron, ribavirin og boceprevir

Se preparatomtale for boceprevir.

Monoterapi med PegIntron og kombinasjonsbehandling med PegIntron og ribavirin

Naive pasienter

To pivotale studier er utført, en med PegIntron monoterapi (C/I97-010), den andre med PegIntron i kombinasjon med ribavirin (C/I98-580). Pasienter utvalgt til disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved en positiv HCV-RNA polymerase kjedereaksjon (PCR)-analyse (> 30 IE/ml), en leverbiopsi som stemte overens med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og forhøyet ALAT i serum.

I studien med PegIntron monoterapi ble totalt 916 naive pasienter med kronisk hepatitt C behandlet med PegIntron (0,5, 1,0 eller 1,5 mikrogram/kg/uke) i ett år med en oppfølgingsperiode på seks måneder. I tillegg fikk 303 pasienter interferon alfa-2b (3 millioner internasjonale enheter [MIE] tre ganger i uken) som sammenligning. Denne studien viste at PegIntron var bedre enn interferon alfa-2b (**Tabell 8**).

I PegIntron kombinasjonsstudien ble totalt 1530 naive pasienter behandlet i ett år med en av de følgende kombinasjonsregimene:

- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uke) + ribavirin (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) + ribavirin (1000/1200 mg/dag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) + ribavirin (1000/1200 mg/dag), (n = 505).

In denne studien var kombinasjonen av PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uke) og ribavirin signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av interferon alfa-2b og ribavirin (**Tabell 8**), spesielt hos pasienter infisert med genotype 1 (**Tabell 9**). Vedvarende respons ble målt ved responsfrekvensen seks måneder etter avsluttet behandling.

HCV genotype og grunnverdien av virusmengde er prognostiske faktorer som er kjent at påvirker responsfrekvensen. Imidlertid viste responsfrekvensen i denne studien også å være avhengig av ribavirindosen som ble gitt i kombinasjon med PegIntron eller interferon alfa-2b. Hos de pasientene som fikk > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dose for en normalpasient på 75 kg) var responsfrekvensen signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk ≤ 10,6 mg/kg ribavirin, uavhengig av genotype eller

virusmengde (Tabell 9), mens responsfrekvensen hos pasienter som fikk > 13,2 mg/kg ribavirin var enda høyere.

Tabell 8 Vedvarende virologisk respons (% HCV negative pasienter)

Behandlingsregime	PegIntron monoterapi				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Antall pasienter	304	297	315	303	511	514	505
Respons etter avsluttet behandling	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Vedvarende respons	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogram/kg

I Interferon alfa-2b 3 MIE

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1000/1200 mg)

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

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

Tabell 9 Vedvarende responsfrekvens med PegIntron + ribavirin (med henblikk på ribavirindose, genotype og virusmengde)

HCV genotype	Ribavirindose (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1000/1200 mg)

I studien med PegIntron monoterapi var livskvaliteten generelt mindre påvirket ved 0,5 mikrogram/kg PegIntron enn av både 1,0 mikrogram/kg PegIntron en gang i uken eller 3 MIE interferon alfa-2b tre ganger i uken.

I en separat studie fikk 224 pasienter med genotype 2 eller 3 PegIntron 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang i uken i kombinasjon med ribavirin 800 mg – 1400 mg peroralt i 6 måneder (basert på kroppsvekt fikk kun 3 pasienter som veide > 105 kg dosen på 1400 mg) (Tabell 10). Tjuefire prosent hadde brodannende fibrose eller cirrhose (Knodell 3/4).

Tabell 10. Virologisk respons ved behandlingsslutt, vedvarende virologisk respons og tilbakefall i forhold til HCV-genotype and virusmengde*

	PegIntron 1,5 µg/kg en gang i uken og Ribavirin 800-1400 mg/dag		
	Behandlingsslutt Respons	Vedvarende virologisk respons	Tilbakefall

	PegIntron 1,5 µg/kg en gang i uken og Ribavirin 800-1400 mg/dag		
	Behandlingslutt Respons	Vedvarende virologisk respons	Tilbakefall
Alle pasienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Enhver pasient med et ikke-detektbar HCV-RNA nivå ved oppfølgingsbesøket i uke 12, og manglende data ved oppfølgingsbesøket i uke 24 ble ansett som en vedvarende responder. Enhver pasient med manglende data ved og etter oppfølgingsbesøket i uke 12 ble ansett å være en non-responder ved oppfølgingsbesøket i uke 24.

Behandlingen med 6 måneders varighet i denne studien ble bedre tolerert enn ett års behandlingen i den pivotale kombinasjonsstudien; for behandlingsavbrudd 5 % mot 14 % og doseendring 18 % mot 49 %.

I en ikke-komparativ studie fikk 235 pasienter med genotype 1 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) PegIntron, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gang i uken, i kombinasjon med vektjustert ribavirin. Total vedvarende responsrate etter 24 ukers behandlingsvarighet var 50 %. Førtien prosent av pasientene (97/235) hadde ikke-detekterbare plasma HCV-RNA-nivåer i uke 4 og uke 24 av behandlingen. I denne undergruppen var det en vedvarende virologisk responsrate på 92 % (89/97). Den høye vedvarende responsraten i denne undergruppen av pasienter ble sett i en interimanalyse (n=49) og bekreftet prospektivt (n=48).

Begrensede historiske data indikerer at behandling i 48 uker kan være forbundet med en høyere vedvarende responsrate (11/11) og med en lavere risiko for tilbakefall (0/11 sammenlignet med 7/96 etter 24 ukers behandling).

En stor randomisert studie sammenlignet sikkerhet og effekt av behandling i 48 uker med to PegIntron/ribavirin-regimer [PegIntron 1,5 mikrogram/kg og 1,0 mikrogram/kg subkutant en gang ukentlig begge i kombinasjon med ribavirin 800 til 1400 mg peroralt daglig (delt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig med ribavirin 1000 til 1200 mg peroralt daglig (delt på to doser) hos 3070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C genotype 1. Behandlingsrespons ble målt som vedvarende virologisk respons (SVR), som defineres som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uke 24 etter behandling (se **Tabell 11**).

Tabell 11 Virologisk respons ved behandlingssuke 12, respons ved behandlingsslutt, tilbakefallsrate* og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (antall) pasienter		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1,0 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingssuke 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Respons ved behandlingsslutt	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Tilbakefall	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)

SVR hos pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingssuke 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)
---	--------------	--------------	--------------

*HCV-RNA PCR analyse med en nedre kvantitetsgrense på 27 IE/ml

Manglende tidlig virologisk respons ved behandlingssuke 12 (detekterbar HCV-RNA med en < 2 log₁₀ reduksjon fra utgangspunktet) var et kriterium for seponering av behandling.

I alle tre behandlingsgruppene var vedvarende virologiske responsrater like. Hos pasienter med afrikansk-amerikansk opprinnelse (som er kjent for å være en dårlig prognostisk faktor for å bli kvitt HCV) resulterte behandling med PegIntron (1,5 mikrogram/kg)/ribavirin i kombinasjonsbehandling i en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med PegIntron 1,0 mikrogram/kg dose. Med PegIntron 1,5 mikrogram/kg pluss ribavirindose var vedvarende virologiske responsrater lavere hos pasienter med cirrhose, hos pasienter med normale ALAT-nivåer, hos pasienter med virusmengde > 600 000 IE/ml før behandling og hos pasienter > 40 år. Kaukasiske pasienter hadde en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med de afrikansk-amerikanske. Blant pasientene med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt var tilbakefallsraten 24 %.

Forventet vedvarende virologisk respons - Naive pasienter: Virologisk respons ved uke 12, definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Virologisk respons ved uke 4, definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 1-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Disse tidspunktene (behandlingssuke 4 og behandlingssuke 12) har vist seg å være gode indikatorer på vedvarende respons (**Tabell 12**).

Tabell 12 Forventet verdi av virologisk respons under behandling med PegIntron 1,5 mikrogram/kg/ribavirin 800-1400 mg i kombinasjonsbehandling

	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlingssuke	Ingen vedvarende respons	Negativ forventet verdi	Respons ved behandlingssuke	Vedvarende respons	Positiv forventet verdi
Genotype 1*						
Ved uke 4*** (n=950)						
negativ HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negativ HCV-RNA eller ≥ 1 log reduksjon i virusmengde	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ved uke 12*** (n=915)						
negativ HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
negativ HCV-RNA eller ≥ 2 log reduksjon i virusmengde	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)

	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlingsuke	Ingen vedvarende respons	Negativ forventet verdi	Respons ved behandlingsuke	Vedvarende respons	Positiv forventet verdi
Genotype 2, 3**						
Ved uke 12 (n= 215)						
negativ HCV-RNA eller ≥ 2 log reduksjon i virusmengde	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotype 1 behandles i 48 uker.

** Genotype 2, 3 behandles i 24 uker.

*** De presenterte resultatene er fra et bestemt tidspunkt. Pasientens resultat for uke 4 eller uke 12 kan være manglende eller annerledes.

† Disse kriteriene ble brukt i protokollen: Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og $< 2\log_{10}$ reduksjon fra utgangspunktet, seponeres pasientens behandling. Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og $> 2\log_{10}$ reduksjon fra utgangspunktet, re-testes HCV-RNA ved uke 24 og dersom positiv, seponeres pasientens behandling.

Den negative forventede verdien for vedvarende respons hos pasienter behandlet med PegIntron monoterapi var 98 %.

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **Tabell 13**. Studie 1 (RIBAVIRIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uke) pluss ribavirin (800 mg/dag) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) pluss ribavirin (800 mg/dag) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten PegIntron (100 eller 150 mikrogram/uke, basert på vekt) pluss ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) pluss ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde $< 800\ 000$ IE/ml (Amplacor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

Tabell 13 Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter PegIntron i kombinasjon med Ribavirin hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/uke) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-verdi ^a	PegIntron (100 eller 150 ^c µg/uke) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1200 mg) ^d	p-verdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730
------------------	--------------	--------------	------	--------------	-------------	-------

MIE = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-verdi basert på chi-square test.

c: pasienter < 75 kg fikk 100 µg/uke PegIntron og pasienter ≥ 75 kg fikk 150 µg/uke PegIntron.

d: ribavirindose var 800 mg for pasienter < 60 kg, 1000 mg for pasienter 60-75 kg, og 1200 mg for pasienter > 75 kg.

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

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

Histologisk respons: Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-skåren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet med PegIntron i kombinasjon med ribavirin. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant non-respondere. Når det gjelder aktivitet viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring og ingen ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant bedre hos pasienter infisert med HCV Genotype 3.

PegIntron/ribavirin-rebehandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt

I en ikke-komparativ studie ble 2293 pasienter med moderat til alvorlig fibrose, med tidligere behandlingssvikt med kombinasjonen alfa-interferon/ribavirin, rebehandlet med 1,5 mikrogram/kg PegIntron subkutan én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert ribavirin. Tidligere behandlingssvikt ble definert som residiv eller non-respons (positiv HCV-RNA i slutten av minst 12 ukers behandling).

Pasienter som var HCV-RNA-negative i behandlingsuke 12 fortsatte behandling i 48 uker og ble fulgt opp i 24 uker etter behandling. Respons uke 12 ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som ikke-detekterbar HCV-RNA i uke 24 etter behandling (**Tabell 14**).

Tabell 14 Responsfrekvens på rebehandling hos pasienter med tidligere behandlingssvikt

	Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA i Behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling				Total populasjon*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Respons Uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	Respons Uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	
Totalt	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Tidligere respons					
Residiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotype					

	Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA i Behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling				Total populasjon*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Respons Uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	Respons Uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	SVR % (n/N) 99 % KI
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-grad					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Utgangsverdi virusmengde					
HVL (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤600 000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-responder definert som positiv serum/plasma-HCV-RNA ved slutten av minst 12 ukers behandling. Plasma-HCV-RNA måles med en forskningsbasert kvantitativ polymerase kjedereaksjon (PCR)-analyse ved et sentralt laboratorium

*Intent to treat-populasjonen inkluderer 7 pasienter hvor minimum 12 uker av tidligere behandling ikke kunne verifiseres.

Totalt hadde ca. 36 % (821/2286) av pasientene ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA i plasma i uke 12 av behandlingen, målt ved bruk av en forskningsbasert test (deteksjonsgrense 125 IE/ml). I denne undergruppen var vedvarende virologisk responsrate 56 % (463/823). For pasienter med tidligere behandlingssvikt med ikke-pegylert interferon eller pegylert interferon og som var negative i uke 12, var vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Av 480 pasienter med > 2 log virusreduksjon, men med detekterbart virus i uke 12, fortsatte totalt 188 pasienter med behandling. Hos disse pasientene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 %.

Det var lavere sannsynlighet for at non-respondere på tidligere behandling med pegylert interferon alfa/ribavirin oppnådde en uke 12-respons på rebehandling, sammenlignet med non-respondere på ikke-pegylert interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Hvis en uke 12-respons ble oppnådd, var det likevel liten forskjell i SVR uavhengig av tidligere behandling eller tidligere respons.

Effektdata over lenger tid - Voksne

En stor langtidsoppfølgingsstudie inkluderte 567 pasienter etter behandling i en tidligere studie med PegIntron (med eller uten ribavirin). Hensikten med studien var å evaluere holdbarheten av vedvarende virologiske respons og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. 327 pasienter fullførte minst 5 år av langtidsoppfølgingen og kun 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i løpet av studien.

Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år for alle pasienter er 99 % (95 % KI: 98-100 %). Vedvarende virologisk respons etter behandling av kronisk HCV med PegIntron (med eller uten ribavirin) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske tilfeller hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

Klinisk effekt og sikkerhet – pediatrik populasjon

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie, og behandlet med ribavirin 15 mg/kg per dag pluss PegIntron 60 mikrogram/m² en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunkt. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensialet for bivirkninger, må nytte/risiko ved kombinasjonen av PegIntron med ribavirin vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **Tabell 15**.

Tabell 15 Vedvarende virologiske responsrater (n^{a,b} (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter n = 107

	24 uker	48 uker
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere/antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥ 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

Effektdata over lengre tid – pediatrik populasjon

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varigheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatrike pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

PegIntron er et velkarakterisert polyetylenglykol modifisert ("pegylert") derivat av interferon alfa-2b og består hovedsakelig av monopegylerte species. PegIntrons halveringstid i plasma er forlenget sammenlignet med ikke-pegylert interferon alfa-2b. PegIntron kan depegyles til fritt interferon alfa-2b. Den biologiske aktiviteten av den pegylerte isomeren er kvalitativ lik, men svakere enn fritt interferon alfa-2b.

Etter subkutan administrering inntreffer maksimale serumkonsentrasjoner mellom 15-44 timer etter dosering og vedvarer i opp til 48-72 timer etter administrering.

Økning av C_{max} og AUC for PegIntron er doserelaterte. Gjennomsnittet for det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 0,99 l/kg.

Ved gjentatt dosering skjer en akkumulering av immunreaktive interferoner. Det er imidlertid kun en svak økning av biologisk aktivitet målt gjennom en bioanalyse.

Gjennomsnittlig verdi (standard avvik) for halveringstiden ved eliminering av PegIntron er omtrent 40 timer (13,3 timer), med et tilsynelatende clearance på 22,0 ml/time/kg. Mekanismene som er

involvert i clearance for interferoner hos mennesker er ikke blitt undersøkt fullt ut. Eliminering via nyrene kan imidlertid stå for en mindre del (ca. 30 %) av tilsynelatende clearance for PegIntron.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyreclearance synes å stå for 30 % av total clearance for PegIntron. I en engangsdosestudie (1,0 mikrogram/kg) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, økte C_{max} , AUC og halveringstiden i relasjon til graden av nedsatt nyrefunksjon.

Etter flere doser av PegIntron (1,0 mikrogram/kg subkutan gitt hver uke i fire uker) ble clearance av PegIntron redusert med et gjennomsnitt på 17 % hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og med et gjennomsnitt på 44 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Basert på enkeltdosedata var clearance lik hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke fikk hemodialyse og hos pasienter som fikk hemodialyse. PegIntrondosen i monoterapi skal reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt skal ikke behandles med PegIntron i kombinasjon med ribavirin (kombinasjonsbehandling eller trippelbehandling) (se pkt. 4.3).

Pga. betydelig interindividuell variasjon i farmakokinetikken for interferon, er det anbefalt at pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kontrolleres nøye under behandling med PegIntron (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for PegIntron er ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre (≥ 65 år)

Farmakokinetikken for PegIntron etter en subkutan engangsdose på 1,0 mikrogram/kg ble ikke påvirket av alder. Data tyder ikke på at justering av dosering er nødvendig utfra økende alder.

Pediatrik populasjon

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for PegIntron og ribavirin (kapsler og mikstur, oppløsning) hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av PegIntron på 60 mikrogram/m²/uke, er den log overførte ratio estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 58 % (90 % KI: 141-177 %) høyere enn hos voksne som får 1,5 mikrogram/kg/uke.

Interferonnøytraliserende faktorer

Tester av interferonnøytraliserende faktorer ble utført på serumprøver fra pasienter som fikk PegIntron i kliniske studier. Interferonnøytraliserende faktorer er antistoffer som nøytraliserer interferonets antivirale aktivitet. Den kliniske forekomsten av nøytraliserende faktorer hos pasienter som får PegIntron 0,5 mikrogram/kg er 1,1 %.

Overføring til sædvæsken

Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient, er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

PegIntron

Bivirkninger som ikke har blitt observert i kliniske studier, ble ikke sett i toksisitetsstudier på aper. Disse studiene var begrenset til fire uker på grunn av forekomsten av antistoffer mot interferon hos de fleste aper.

Reproduksjonsstudier med PegIntron er ikke blitt utført. Interferon alfa-2b har vist seg å være abortfremkallende hos primater. Det er trolig at også PegIntron forårsaker denne effekten. Effekter på fertilitet er ikke blitt fastslått. Det er ikke kjent hvorvidt komponenter i legemidlet skilles ut i

brystmelk hos forsøksdyr eller i human brystmelk (se pkt. 4.6 for relevante humane data for graviditet og amming). PegIntron viste intet genotoksisk potensiale.

Den relative ikke-toksisiteten av monometoksympolyetylenglykol (mPEG), som frigjøres fra PegIntron gjennom metabolisme *in vivo* har vist seg i prekliniske akutte og subkroniske toksisitetsstudier på gnagere og aper, i standardstudier på embryoføtalutvikling og i mutagenisitetstester *in vitro*.

PegIntron pluss ribavirin

I kombinasjon med ribavirin forårsaket ikke PegIntron noen effekter som ikke allerede er kjent med noen av de aktive substansene alene. Den største behandlingsrelaterte endringen var en reversibel mild til moderat anemi, hvor alvorlighetsgraden var høyere enn det som ble sett med ett av de aktive stoffene alene.

Det er ikke utført studier på juvenile dyr for å undersøke behandlingseffekten av PegIntron på vekst, utvikling, seksuell modning og oppførsel. Prekliniske juvenile toksisitetsresultater har vist en liten, doserelatert reduksjon i total vekst hos neonatale rotter dosert med ribavirin (se pkt. 5.3 i preparatomtale for Rebetol dersom PegIntron skal administreres i kombinasjon med ribavirin).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Dinatriumfosfat, vannfri
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Sakkarose
Polysorbat 80

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemiddel skal kun rekonstitueres med væsken til oppløsning som er vedlagt (se pkt. 6.6). Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Før rekonstituering

3 år.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra mikrobiologisk synspunkt skal produktet benyttes umiddelbart. Dersom det ikke anvendes umiddelbart er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret er pakket i et 2 ml hetteglass (type I flintglass) med en butylgummipropp i en aluminiumsforsegling med et polypropylenovertrekk. Oppløsningsvæsken er pakket i en 2 ml ampulle (type I flintglass).

PegIntron leveres som:

- 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, og 1 ampulle med oppløsningsvæske til parenteral bruk,
- 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, 1 ampulle med oppløsningsvæske til parenteral bruk, 1 injeksjonssprøyte, 2 kanyler og 1 renseserviett,
- 4 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, og 4 ampuller med oppløsningsvæske til parenteral bruk,
- 4 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, 4 ampuller med oppløsningsvæske til parenteral bruk, 4 injeksjonssprøyter, 8 kanyler og 4 renseservietter,
- 6 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, og 6 ampuller med oppløsningsvæske til parenteral bruk,
- 12 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, 12 ampuller med oppløsningsvæske til parenteral bruk, 12 injeksjonssprøyter, 24 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

PegIntron 50 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass skal tilberedes med 0,7 ml vann til injeksjonsvæsker for administrering opptil 0,5 ml løsning. Et lite volum vil tapes under tilberedningen av PegIntron til injeksjon og når dosen måles opp og injiseres. Hvert hetteglass inneholder derfor et overskudd av mengden væske og PegIntron pulver for dermed å sikre avgivelse av den angitte dosen i 0,5 ml PegIntron injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdig tilberedte oppløsningen har en konsentrasjon på 50 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass skal tilberedes med 0,7 ml vann til injeksjonsvæsker for administrering opptil 0,5 ml løsning. Et lite volum vil tapes under tilberedningen av PegIntron til injeksjon og når dosen måles opp og injiseres. Hvert hetteglass inneholder derfor et overskudd av mengden væske og PegIntron pulver for dermed å sikre avgivelse av den angitte dosen i 0,5 ml PegIntron injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdig tilberedte oppløsningen har en konsentrasjon på 80 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass skal tilberedes med 0,7 ml vann til injeksjonsvæsker for administrering opptil 0,5 ml løsning. Et lite volum vil tapes under tilberedningen av PegIntron til injeksjon og når dosen måles opp og injiseres. Hvert hetteglass inneholder derfor et overskudd av mengden væske og PegIntron pulver for dermed å sikre avgivelse av den angitte dosen i 0,5 ml PegIntron injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdig tilberedte oppløsningen har en konsentrasjon på 100 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass skal tilberedes med 0,7 ml vann til injeksjonsvæsker for administrering opptil 0,5 ml løsning. Et lite volum vil tapes under tilberedningen av PegIntron til injeksjon og når dosen måles opp og injiseres. Hvert hetteglass inneholder derfor et overskudd av mengden væske og PegIntron pulver for dermed å sikre avgivelse av den angitte dosen i 0,5 ml PegIntron injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdig tilberedte oppløsningen har en konsentrasjon på 120 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass skal tilberedes med 0,7 ml vann til injeksjonsvæsker for administrering opptil 0,5 ml løsning. Et lite volum vil tapes under tilberedningen av PegIntron til injeksjon og når dosen måles opp og injiseres. Hvert hetteglass inneholder derfor et overskudd av mengden væske og PegIntron pulver

for dermed å sikre avgivelse av den angitte dosen i 0,5 ml PegIntron injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdig tilberedte oppløsningen har en konsentrasjon på 150 mikrogram/0,5 ml.

0,7 ml vann til injeksjonsvæsker injiseres inn i hetteglasset med PegIntron ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte og kanyle. Pulveret løses fullstendig ved å ryste forsiktig. Den aktuelle dosen kan så trekkes opp i en steril injeksjonssprøyte og injiseres. Fullstendige instruksjoner finner du i pakningsvedlegget.

Som for alle parenterale legemidler skal den rekonstituerte løsningen undersøkes visuelt før administrering. Den rekonstituerte løsningen skal være klar og fargeløs. Dersom den er misfarget eller inneholder partikler, skal den rekonstituerte løsningen ikke brukes. Eventuelt overskudd skal kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PegIntron 50 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

PegIntron 80 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

PegIntron 100 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

PegIntron 120 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

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

PegIntron 150 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/00/131/021

EU/1/00/131/022

EU/1/00/131/023

EU/1/00/131/024

EU/1/00/131/025

EU/1/00/131/030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 25. mai 2000

Dato for siste fornyelse: 25. mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

28. september 2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>