

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas på 1 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Styrken indikerer størrelsen af interferon alfa-2a-delen af peginterferon alfa-2a uden hensyntagen til pegyleringen.

*Det aktive indholdsstof, peginterferon alfa-2a, er et kovalent konjugat af proteinet interferon alfa-2a produceret ved rekombinant DNA-teknologi ud fra *Escherichia coli* med bis-[monomethoxy polyethylenglycol].

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med det fra et andet pegyleret eller non-pegyleret protein i den samme terapeutiske klasse. For yderligere information se pkt. 5.1.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 1 ml indeholder 10 mg benzylalkohol.

Hvert hætteglas med 1 ml indeholder 0,05 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Opløsningen er klar og farveløs til let gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Voksne patienter

Pegasys er indiceret til behandling af hepatitis B envelope antigen (HBeAg)-positiv og -negativ kronisk hepatitis B hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, evidens for viral replikation og forhøjet alanin aminotransferase (ALAT) eller histologisk verificeret leverinflammation (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatriske patienter 3 år og ældre

Pegasys er indiceret til behandling af HBeAg-positiv kronisk hepatitis B hos ikke-cirrotiske børn og unge i alderen 3 år og ældre med evidens på viral replikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT-niveauer. Med hensyn til beslutningen om at starte behandling hos pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Kronisk hepatitis C

Voksne patienter

Pegasys er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos patienter med kompenseret leversygdom (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotypespecifik aktivitet, se punkt 4.2 og 5.1.

Pædiatriske patienter 5 år og ældre

Pegasys er i kombination med ribavirin indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos behandlingsnaive børn og unge 5 år og ældre, som er positive for serum-HCV-RNA.

Når det besluttet at initiere behandlingen i barndommen, er det vigtigt at overveje væksthæmning forårsaget af kombinationsbehandling. Reversibiliteten af væksthæmningen er usikker. Beslutningen om behandling bør tages sag for sag (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen må kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af patienter med hepatitis B eller C.

Der henvises til produktresuméerne for de lægemidler, som bruges i kombination med Pegasys. Monoterapi til behandling af hepatitis C bør kun overvejes i tilfælde af kontraindikation mod andre lægemidler.

Dosering

Kronisk hepatitis B – voksne patienter

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Pegasys til såvel HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B er 180 mikrogram én gang ugentlig i 48 uger. Se pkt. 5.1. for information om response for prædiktive værdier under behandling.

Kronisk hepatitis C – voksne patienter

Behandlingsnaive voksne patienter

Den anbefalede dosis af Pegasys er 180 mikrogram én gang ugentlig i kombination med oral ribavirin eller som monoterapi

Den ribavirindosis, som skal anvendes i kombination med Pegasys fremgår af tabel 1. Ribavirin skal gives sammen med mad.

Behandlingsvarighed – to-stofsbehandling med Pegasys og ribavirin

Behandlingsvarigheden af kombinationsbehandlingen med ribavirin ved kronisk hepatitis C afhænger af viral genotype. Patienter, som er smittet med HCV-genotype 1, som har påviselig HCV-RNA ved uge 4, uanset viral belastning ved *baseline*, skal have 48 ugers behandling.

Behandling i 24 uger bør overvejes hos patienter inficeret med

- genotype 1 med lav viral belastning (≤ 800.000 IE/ml) ved *baseline* eller
- genotype 4

som bliver HCV-RNA-negative ved uge 4 og forbliver negative ved uge 24. En samlet behandlingsperiode på 24 uger kan dog være forbundet med større risiko for recidiv end en behandlingsperiode på 48 uger (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør tolerancen over for kombinationsbehandlingen samt prognostiske faktorer såsom graden af fibrose tages med i overvejelserne, når der tages beslutning om behandlingsvarighed. Det bør overvejes meget nøje at forkorte behandlingen hos følgende patienter: Patienter, der har genotype 1 og høj viral belastning ved

baseline (>800.000 IE/ml), og som bliver HCV-RNA-negative ved uge 4 og forbliver HCV-RNA-negative ved uge 24. Årsagen er, at der er begrænset data tilgængelige, der antyder, at forkortet behandling signifikant vil påvirke det vedvarende virologiske respons negativt.

Patienter, som er smittet med HCV-genotype 2 eller 3, og som har detekterbar HCV-RNA ved uge 4, uanset viral belastning ved *baseline*, skal have 24 ugers behandling. Behandling i kun 16 uger kan overvejes hos udvalgte patienter, som er smittet med genotype 2 eller 3 med lav viral belastning (≤ 800.000 IE/ml) ved *baseline*, og som bliver HCV-negative ved uge 4 af behandling og forbliver HCV-negative ved uge 16. En samlet 16 ugers behandlingsvarighed kan være associeret med mindre chance for respons og en større risiko for relaps end for en 24 ugers behandlingsvarighed (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør der tages hensyn til tolerancen over for kombinationsbehandlingen og tilstedeværelsen af øvrige kliniske eller prognostiske faktorer såsom graden af fibrose, hvis der overvejes afvigelser fra standard 24 ugers behandlingsvarighed. Afkortning af behandlingsvarigheden bør overvejes med yderligere forsigtighed hos patienter, som er smittet med genotype 2 eller 3 med høj viral belastning (>800.000 IE/ml) ved *baseline*, og som bliver HCV-negative ved uge 4, da dette kan have signifikant negativ indflydelse på det forhøjede virologiske respons (*sustained virological response*, SVR) (se tabel 1).

Data for patienter inficeret med genotype 5 og 6 er begrænset; derfor anbefales kombinationsbehandling med 1.000/1.200 mg ribavirin i 48 uger.

Tabel 1: Anbefalet dosering for kombinationsbehandling til voksne patienter med kronisk hepatitis C

Genotype	Pegasys-dosis	Ribavirin-dosis	Varighed
Genotype 1 Lav viral belastning med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 uger eller 48 uger
Genotype 1 Høj viral belastning med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 uger
Genotype 4 med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 uger eller 48 uger
Genotype 1 eller 4 uden RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 uger
Genotype 2 eller 3 uden RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uger
Genotype 2 eller 3 Lav viral belastning med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 uger ^(a) eller 24 uger
Genotype 2 eller 3 Høj viral belastning med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uger

*RVR = hurtigt virologisk respons (ikke-detekterbar HCV-RNA) ved uge 4 og ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24

**RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA-negativ) ved uge 4

Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml

(a) På nuværende tidspunkt vides det ikke, om en højere dosis af ribavirin (f.eks. 1.000/1.200 mg/dag baseret på kropsvægt) resulterer i højere vedvarende virologiske responsrater (SVR) end 800 mg/dag, når behandlingen er afkortet til 16 uger.

Den endelige kliniske betydning af en kortere initial behandling på 16 uger i stedet for 24 uger er ikke kendt med hensyn til behovet for at genbehandle patienter, som ikke reagerer på behandling, og patienter, som recidiverer.

Den anbefalede varighed for monoterapi med Pegasys er 48 uger.

Behandlingerfarne voksne patienter

Den anbefalede dosis af Pegasys i kombination med ribavirin er 180 mikrogram én gang om ugen ved subkutan administration. Til patienter, der vejer <75 kg og ≥75 kg, bør der uanset genotype administreres henholdsvis 1.000 mg og 1.200 mg af ribavirin daglig.

Patienter, som har detekterbar virus ved uge 12, bør stoppe behandlingen. Den anbefalede totale behandlingsvarighed er 48 uger. Hvis det overvejes at behandle patienter, som er inficeret med virus-genotype 1, og som ikke har reageret på tidligere behandling med peginterferon og ribavirin, er den anbefalede totale behandlingsvarighed 72 uger (se pkt. 5.1).

Hiv-HCV-co-infektion hos voksne patienter

Den anbefalede dosering af Pegasys, alene eller i kombination med ribavirin, er 180 mikrogram subkutan én gang ugentlig i 48 uger. Til patienter, som vejer <75 kg eller ≥75 kg og er inficeret med HCV-genotype 1, bør der administreres henholdsvis 1.000 mg ribavirin daglig og 1.200 mg ribavirin daglig. Patienter, som er inficeret med andre HCV-genotyper end HCV-genotype 1, bør have 800 mg ribavirin daglig. En behandlingsvarighed under 48 uger er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Behandlingsvarighed, når Pegasys gives i kombination med andre lægemidler

Der henvises til produktresuméerne for de lægemidler, der gives sammen med Pegasys.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved Pegasys og ribavirin to-stofsbehandling – behandlingsnaive patienter

Tidligt virologisk respons ved uge 12, defineret som et 2 log viralt fald eller ikke-detekterbare koncentrationer af HCV-RNA har vist sig at være prædiktivt for vedvarende respons (se tabel 2 og 13).

Tabel 2: Prædiktiv værdi ved uge 12 for det virologiske respons under kombinationsbehandling med Pegasys efter den anbefalede dosis hos voksne patienter med kronisk hepatitis C

Genotype	Negativ			Positiv		
	Intet respons ved uge 12	Intet vedvarende respons	Prædiktiv værdi	Respons ved uge 12	Vedvarende respons	Prædiktiv værdi
Genotype 1 (N= 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotype 2 og 3 (N=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Den negativ prædiktive værdi for vedvarende respons hos patienter behandlet med Pegasys monoterapi var 98 %.

Der er set en tilsvarende negativ prædiktiv værdi hos hiv-HCV-co-inficerede patienter i behandling med henholdsvis Pegasys monoterapi eller i kombination med ribavirin (100 % (130/130) eller 98 % (83/85). Der blev set positive prædiktive værdier på 45 % (50/110) og 70 % (59/84) hos hhv. genotype 1 og genotype 2/3 hiv-HCV-co-inficerede patienter i kombinationsbehandling.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved Pegasys og ribavirin to-stofsbehandling – behandlingserfarne patienter

Viral suppression ved uge 12 (ikke-detekterbar HCV-RNA defineret som <50 IE/ml) har vist sig at være prædiktiv for vedvarende virologisk respons hos ikke-responderende patienter genbehandlet i 48 eller 72 uger. Sandsynligheden for ikke at opnå et vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ugers behandling, hvis viral suppression ikke var opnået ved uge 12, var henholdsvis 96 % (363/380) og 96 % (324/339). Sandsynligheden for at opnå et vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ugers behandling, hvis viral suppression var opnået ved uge 12, var henholdsvis 35 % (20/57) og 57 % (57/100).

Justering af dosis på grund af bivirkninger hos voksne patienter

Generelt

Når dosisjustering er påkrævet på grund af moderate til svære bivirkninger (kliniske og/eller laboratoriemæssige) er en initial dosisreduktion til 135 mikrogram almindeligvis tilstrækkelig for voksne patienter. I nogle tilfælde er det nødvendigt at nedsætte dosis til 90 eller 45 mikrogram. Det kan overvejes at sætte dosis op til den oprindelige dosis, når bivirkningerne forsvinder (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hæmatologiske bivirkninger (se også tabel 3)

Det anbefales at nedsætte dosis hos voksne, hvis det absolutte neutrofilocyttal (ANC) er 500 til <750 celler/mm³. Hos patienter med et ANC <500 celler/mm³ skal behandlingen afbrydes, indtil det absolutte neutrofilocyttal er >1.000 celler/mm³. Behandlingen bør da genoptages med 90 mikrogram Pegasys, og neutrofilocyttallet skal kontrolleres.

Det anbefales at nedsætte dosis til 90 mikrogram, hvis trombocytallet er 25.000 til <50.000 celler/mm³. Det anbefales at afbryde behandlingen, hvis trombocytallet falder til <25.000 celler/mm³.

Til behandling af anæmi, som viser sig under behandlingen hos voksne, gælder følgende specifikke rekommendationer: Hvis et af følgende indtræffer skal ribavirindosis reduceres til 600 mg/dag (200 mg om morgenen og 400 mg om aftenen): (1) hæmoglobin falder til <10 g/dl og ≥8,5 g/dl hos en patient uden signifikant kardiovaskulær sygdom eller (2) hæmoglobin falder med ≥2 g/dl under en 4-ugers behandling hos en patient med stabil kardiovaskulær sygdom. Det anbefales ikke at vende tilbage til normal dosering. Ribavirin skal seponeres, hvis et af følgende indtræffer: (1) hæmoglobin falder til <8,5 g/dl hos en patient uden signifikant kardiovaskulær sygdom eller (2) hæmoglobin holder sig på <12 g/dl hos en patient med stabil kardiovaskulær sygdom til trods for, at dosis har været reduceret i 4 uger. Hvis abnormiteten reverterer, kan behandlingen med ribavirin genoptages med en dosis på 600 mg daglig, og dosis kan yderligere øges til 800 mg daglig iht. et lægeligt skøn. Det anbefales dog ikke at vende tilbage til den oprindelige dosis.

Tabel 3: Dosisjustering for bivirkninger hos voksne patienter (se endvidere teksten ovenfor for yderligere vejledning)

	Reducer ribavirin til 600 mg	Stop behandlingen med ribavirin	Reducer Pegasys til 135/90/45 mikrogram	Stop behandlingen med Pegasys	Stop kombinationsbehandlingen
Absolut neutrofilocyttal			500 til <750 celler/mm ³	<500 celler/mm ³	
Trombocytal			25.000 til <50.000 celler/mm ³		<25.000 celler/mm ³
Hæmoglobin - ingen hjertesygdom	<10 g/dl og ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hæmoglobin - stabil hjertesygdom	fald på ≥2 g/dl i løbet af 4 uger	<12 g/dl trods 4 ugers behandling med nedsat dosis			

Hvis der indtræffer intolerans overfor ribavirin, fortsættes behandlingen med Pegasys monoterapi.

Leverfunktion

Svingninger i abnorme leverfunktionstests er almindelige hos patienter med kronisk hepatitis C. Der er set stigninger af ALAT i forhold til *baseline* hos patienter, som er behandlet med Pegasys, inklusive patienter med virologisk respons.

I de kliniske studier med kronisk hepatitis C hos voksne patienter blev der hos 8 af 451 patienter, som fik kombinationsbehandling, set enkeltstående stigninger i ALAT ($\geq 10 \times$ øvre referencegrænse eller $\geq 2 \times$ *baseline* hos patienter med *baseline*-ALAT $\geq 10 \times$ øvre referencegrænse), som normaliseredes uden justering af dosis. Hvis ALAT-forhøjelserne progredierer eller persisterer, skal dosis initialt nedsættes til 135 mikrogram. Hvis ALAT-værdierne progredierer, trods dosisreduktion, eller ledsages af forhøjet bilirubin eller tegn på leverdekompensation, skal behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

Hos patienter med kronisk hepatitis B er forbigående store stigninger i ALAT, som nogle gange er mere end 10x over øvre referencegrænse, ikke ualmindelige. De kan afspejle immunclearance. Hvis stigningerne overstiger 10x øvre referencegrænse, bør behandlingen normalt ikke påbegyndes. Hvis disse store stigninger i ALAT forekommer, skal det overvejes at fortsætte behandlingen med hyppigere kontrol af leverfunktionen. Hvis dosis af Pegasys reduceres eller seponeres, kan behandlingen genoptages, når stigningen er forsvundet (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitis B og C – pædiatriske patienter

Pegasys er kontraindiceret hos nyfødte og små børn op til 3 år på grund af hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter, som starter behandling før deres 18 års fødselsdag, bør fortsætte med pædiatrisk dosering indtil behandlingen afsluttes.

Doseringen af Pegasys i pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladeareal (BSA). For at beregne BSA anbefales det at bruge Mosteller-formlen:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Højde (cm) \times vægt (kg)}{3600}\right)}$$

Den anbefalede behandlingsvarighed er 48 uger for patienter med kronisk hepatitis B.

Inden behandling af kronisk hepatitis B påbegyndes, skal vedvarende forhøjede serum ALAT-niveauer være dokumenteret. Responsraten var lavere hos patienter uden eller med minimal stigning i ALAT-niveau ved *baseline* (se pkt. 5.1).

Varigheden af behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C afhænger af viral genotype. Patienter inficeret med viral genotype 2 eller 3 skal behandles i 24 uger, mens patienter inficeret med andre genotyper skal behandles i 48 uger.

Behandlingen skal seponeres hos patienter, som stadig har detekterbare niveauer af HCV-RNA på trods af en initial 24 ugers behandling, idet det ikke er sandsynligt, at disse patienter vil opnå et vedvarende virologisk respons med fortsat behandling.

For børn og unge i alderen 3 til 17 år med kronisk hepatitis B, og med et legemsoverfladeareal (BSA) større end 0,54 m² og for børn og unge i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitis C og med et legemsoverfladeareal større end 0,71 m², er de anbefalede doser for Pegasys angivet i tabel 4.

Tabel 4: Anbefalinger for dosering af Pegasys til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B og kronisk hepatitis C

Interval for legemsoverfladeareal (m ²)		Ugentlig dosis (mikrogram)
Kronisk hepatitis C	Kronisk hepatitis B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Baseret på toksiciteter, kan der for pædiatriske patienter foretages op til 3. niveau dosisændringer før dosisafbrydelse eller seponering overvejes (se tabel 5).

Tabel 5: Anbefalinger for dosisændringer af Pegasys til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C

Startdosis (mikrogram)	1. niveau reduktion (mikrogram)	2. niveau reduktion (mikrogram)	3. niveau reduktion (mikrogram)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Anbefalinger til dosisændringer af Pegasys for pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B og kronisk hepatitis C, baseret på toksicitet, er vist i tabel 6.

Tabel 6: Anbefalinger for dosisændringer af Pegasys for toksiciteter til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C

Toksicitet	Dosisjustering af Pegasys
Neutropeni	500 til <750 celler/mm ³ : øjeblikkelig 1. niveau justering. 250 til <500 celler/mm ³ : afbryd dosering indtil ≥ 1.000 celler/mm ³ , derefter fortsæt dosering med 2. niveau justering og monitorer. <250 celler/mm ³ (eller febril neutropeni): seponer behandling.
Trombocytopeni	Blodplader 25.000 til <50.000 celler/mm ³ : 2. niveau justering. Blodplader <25.000 celler/mm ³ : seponer behandling.
Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT)	For vedvarende eller øgede stigninger ≥ 5 men <10 x øvre referencegrænse: reducer dosis med 1. niveau justering og monitorer ALAT-værdier ugentligt for at sikre at de er stabile eller faldende. For vedvarende ALAT-værdier ≥ 10 x øvre referencegrænse: seponer behandling.

Dosisjustering hos pædiatriske patienter – kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin

Den anbefalede dosis af ribavirin til børn og unge fra 5 til 17 år med kronisk hepatitis C baseres på patientens kropsvægt med en måldosis på 15 mg/kg/dag fordelt på to daglige doser. Tabel 7 viser et doseringsskema til børn og unge, der vejer mindst 23 kg, hvor 200 mg ribavirin tabletter anvendes. Patienter og plejepersonale må ikke forsøge at dele 200 mg tabletterne.

Tabel 7: Anbefalinger for dosering af ribavirin til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C fra 5 til 17 år

Kropsvægt kg (lbs)	Daglig dosis af ribavirin (Ca. 15 mg/kg/dag)	Antal ribavirin tabletter
23-33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
34-46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
47-59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
60-74 (132-163)	1.000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter om morgenen. 3 x 200 mg tabletter om aftenen.
≥ 75 (>165)	1.200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter om morgenen. 3 x 200 mg tabletter om aftenen.

Det er vigtigt at understrege, at ribavirin aldrig bør gives som monoterapi. Medmindre andet er opgivet, bør håndteringen af øvrig toksicitet følge anbefalingerne for voksne.

Hos pædiatriske patienter vil toksicitet forbundet med ribavirinbehandling, såsom anæmi, som viser sig under behandlingen, blive håndretet med reduktion af den fulde dosis. Dosisreduktion er opgivet i tabel 8.

Tabel 8: Anbefalede dosisjusteringer for ribavirin hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C

Fuld dosis (Ca. 15 mg/kg/dag)	Et trins dosisjustering (Ca. 7,5 mg/kg/dag)	Antal ribavirin tabletter
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen.
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
1.000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
1.200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere den anbefalede dosis på 180 mikrogram, når der påbegyndes Pegasysbehandling af ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom anbefales nedsat dosis på 135 mikrogram én gang ugentlig (se pkt. 5.2). Uanset initialdosis eller den nedsatte nyrefunktions sværhedsgrad skal patienterne monitoreres, og der skal foretages passende reduktion af Pegasys-dosis under behandlingen, hvis der kommer bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Det er vist, at Pegasys er effektivt og sikkert hos patienter med kompenseret cirrose (f.eks. Child-Pugh A). Pegasys er ikke undersøgt hos patienter med dekompenaseret cirrose (f.eks. Child Pugh B/C eller blødende øsofagusvaricer (se pkt. 4.3).

Child-Pugh-klassifikationen inddeler patienterne i gruppe A, B og C eller ”let”, ”moderat” og ”svær” svarende til henholdsvis score 5-6, 7-9 og 10-15.

Modificeret vurdering

Vurdering	Grad af abnormitet	Score
Encefalopati	Ingen,	1
	grad 1-2,	2
	grad 3-4*	3
Ascites	Ingen,	1
	let,	2
	moderat	3
S-bilirubin (mg/dl)	<2,	1
	2,0-3,	2
	>3	3
SI- enheder = $\mu\text{mol/l}$	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-albumin (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8,	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*graduering iht. til Trey, Burns og Saunders (1966)

Pædiatisk population

Der er begrænset erfaring med Pegasys til behandling af pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C i alderen 3 til 5 år, eller som har en tidligere fejlslagen behandling. Der er ingen data tilgængelig hos pædiatriske patienter co-inficeret med HCV/hiv eller med nedsat nyrefunktion.

Administration

Pegasys administreres subkutant i abdomen eller i et lår. Eksposering af Pegasys var nedsat i studier, som anvendte administration af Pegasys i armen (se pkt. 5.2).

Brug en steril kanyler og injektionssprøjte til at klargøre Pegasys.

Pegasys er designet til at administreres af patienten eller af plejepersonalet. Hvert hætteglas må kun anvendes til en person og er til engangsbrug.

Det anbefales at oplære personer, som administrerer dette lægemiddel og ikke er sundhedsprofessionelle, hensigtsmæssigt. Vejledningen "Hvordan foretages injektion af Pegasys", som findes i pakningen, skal nøje følges af patienten.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor det aktive stof, overfor interferon alfa eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
- Autoimmun hepatitis
- Svær hepatisk dysfunktion eller dekompenaseret levercirrose
- Anamnese med præ-eksisterende svær hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom i de forudgående seks måneder (se pkt. 4.4)
- Hiv-HCV-patienter med cirrose og en Child-Pugh-score ≥ 6 , undtagen hvis det udelukkende skyldes indirekte hyperbilirubinæmi forårsaget af lægemidler, såsom atazanavir og indinavir
- Kombination med telbivudin (se pkt. 4.5).
- Nyfødte og børn op til 3 år, på grund af hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4 for benzylalkohol)

- Pædiatriske patienter, som har eller tidligere har haft en svær psykiatrisk tilstand især svær depression, suicidale tanker eller selvmordsforsøg.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatri og centralnervesystemet (CNS): Der er set svære symptomer fra centralnervesystemet, specielt depression, suicidale tanker og suicidalforsøg, hos nogle patienter, som er i behandling med Pegasys, og selv efter behandlingen er stoppet, hovedsageligt under den 6-måneders follow-up periode. Andre symptomer fra centralnervesystemet omfattende aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre såsom drabstanker), bipolære affektive sindslidelser, mani, konfusion og psykiske ændringer er observeret ved interferon alfa. Alle patienter skal monitoreres nøje for tegn eller symptomer på psykiatiske sygdomme. Hvis symptomer på psykiatiske sygdomme forekommer, skal den potentielle alvorlighed af disse bivirkninger vurderes af lægen og behovet for tilstrækkelig medicinsk behandling skal overvejes. Hvis de psykiatiske symptomer varer ved eller forværres eller suicidale tanker er konstateret anbefales det, at behandlingen med Pegasys stoppes, og patienten kontrolleres med psykiatrisk behandling som nødvendigt.

Patienter med eksisterende eller svære psykiatiske sygdomme i anamnesen: Hvis behandling med Pegasys er vurderet at være nødvendig hos patienter, som har eller tidligere har haft svære psykiatiske lidelser, bør behandlingen kun påbegyndes, når den psykiatiske lidelse er individuelt diagnosticeret og behandlet på passende måde.

Brug af Pegasys hos børn og unge, som har eller tidligere har haft en svær psykiatrisk tilstand er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter, der bruger/misbruger stoffer:

HCV-inficerede patienter, der samtidigt har et stofmisbrug (alkohol, cannabis, osv.), har en øget risiko for at udvikle psykiatiske sygdomme eller forværring af allerede eksisterende psykiatiske sygdomme under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes at være nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af psykiatiske co-morbiditeter og muligheden for brug af andre stoffer nøje vurderes og være håndteret i tilstrækkelig grad før behandlingen påbegyndes. Om nødvendigt skal en tværfaglig tilgang overvejes, herunder om en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist skal bedømme, behandle og følge patienten. Patienterne bør følges tæt under behandlingen og selv efter behandlingsophør. Tidlig indgriben ved genopståen eller udvikling af psykiatiske sygdomme og ved brug af stoffer anbefales.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Under Pegasys- +/- ribavirin-behandling i op til 48 uger var vægttab og væksthæmning almindeligt hos patienter mellem 3 og 17 år (se pkt. 4.8 og 5.1)

Den forventede behandlingsfordel bør i hvert enkelt tilfælde opvejes nøje imod de sikkerhedsmæssige fund, der er observeret hos børn og unge i de kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er vigtigt at tage hensyn til at, behandling med Pegasys +/- ribavirin inducere en væksthæmning under behandling, hvoraf reversibiliteten er usikker.

Risikoen for væksthæmning skal vejes op imod barnets sygdomskaraktistika, såsom evidens for sygdomsprogression (især fibrose), co-morbiditeter, som kan påvirke sygdomsprogression negativt (såsom hiv-co-infektion), såvel som prognostiske faktorer på responset (for HBV-infektion primært HBV genotype og ALAT-niveauer; for HCV-infektion primært HCV genotype og HCV-RNA-niveauer) (se pkt. 5.1).

Når som helst det er muligt, bør barnet behandles efter vækstsputen i puberteten, for at nedsætte risikoen for væksthæmning. Der foreligger ingen data om langtidsvirkning på seksuel modning.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Laboratorieundersøgelser før og under behandlingen

Før behandlingen med Pegasys påbegyndes, anbefales det at foretage hæmatologiske og biokemiske laboratorieundersøgelser på alle patienter.

Følgende værdier kan anses som baselineværdier ved påbegyndelsen af behandlingen:

- Trombocytal ≥ 90.000 celler/mm³
- Absolut neutrofilocytal (ANC) ≥ 1.500 celler/mm³
- Adækvat kontrolleret thyreoideafunktion (TSH og T₄)

Efter påbegyndelse af behandlingen skal der tages hæmatologiske prøver efter 2 og 4 uger og biokemiske prøver efter 4 uger. Yderligere prøver skal tages periodisk under behandlingen (inklusive glukosemonitorering).

I de kliniske studier blev behandlingen med Pegasys ledsaget af et fald i både leukocytallet (WBC) og i det absolutte neutrofilocytal (ANC), begyndende sædvanligvis indenfor de første to uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Efter 8 ugers behandling var yderligere fald sjældent. I de kliniske studier med Pegasys var faldet i ANC reversibelt efter dosisreduktion eller ophør af behandlingen (se pkt. 4.2), opnåede normale værdier efter 8 uger hos hovedparten af patienterne og vendte tilbage til *baseline* hos alle patienter efter 16 uger.

Behandling med Pegasys var ledsaget af et fald i trombocytallet, som vendte tilbage til niveauet før behandlingen i observationsperioden efter behandlingen (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt med modifikation af dosis (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier om kombineret behandling af Pegasys med ribavirin er der set anæmi (hæmoglobin <10 g/dl) hos op til 15 % af patienterne med kronisk hepatitis C. Frekvensen afhænger af behandlingsvarighed og ribavirindosis (se pkt. 4.8). Risikoen for at udvikle anæmi er højere hos de kvindelige patienter.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Pegasys kombineres med andre potentielt myelosuppressive stoffer.

Pancytopeni og knoglemarvssuppression er blevet rapporteret i litteraturen til at indtræde inden for 3 til 7 uger efter administrationen af peginterferon og ribavirin samtidig med azathioprin. Denne myelotoksicitet var reversibel inden for 4 til 6 uger efter ophør af HCV-antiviral-behandling sammen med azathioprin og opstod ikke igen ved genoptagelse af behandlingerne hver for sig (se pkt. 4.5).

Brugen af Pegasys og ribavirin i kombinationsbehandling hos kroniske hepatitis C-patienter, hvor tidligere behandling har svigtet, er ikke blevet undersøgt tilstrækkeligt hos patienter, som har afbrudt tidligere behandling på grund af hæmatologiske bivirkninger. Læger, som overvejer behandling af disse patienter, bør omhyggeligt overveje risici versus fordele ved genbehandling.

Det endokrine system

Abnorm thyreoideafunktion eller forværring af thyreoideasygdomme er rapporteret efter anvendelse af interferon alfa, inklusive Pegasys. Før Pegasysbehandlingen påbegyndes, skal niveauet af TSH og T₄ undersøges. Behandlingen med Pegasys kan påbegyndes/fortsættes, hvis TSH-niveauet kan holdes normalt med medicin. TSH-niveauet skal kontrolleres under behandlingen, hvis en patient får kliniske symptomer på en mulig dysfunktion af thyroidea (se pkt. 4.8). Hypoglykæmi, hyperglykæmi og diabetes mellitus er observeret med Pegasys (se pkt. 4.8). Patienter med disse tilstande, som ikke effektivt kan kontrolleres med medicinering, bør ikke påbegynde Pegasys monoterapi eller Pegasys/ribavirin kombinationsbehandling. Patienter, der udvikler disse tilstande under behandlingen,

og som ikke kan kontrolleres med medicinering, bør afbryde behandlingen med Pegasys eller Pegasys/ribavirin.

Det kardiovaskulære system

Behandling med interferon alfa, inklusive Pegasys, er blevet sat i forbindelse med hypertension, supraventrikulære arytmier, kongestiv hjertesygdom, bryst smerter og myokardieinfarkt. Det anbefales, at patienter med hjerteabnormiteter får taget elektrokardiogram før behandlingen med Pegasys påbegyndes. Hvis der indtræffer forværringer af den kardiovaskulære status, skal behandlingen afbrydes midlertidigt eller helt stoppes. Hos patienter med kardiovaskulær sygdom, kan anæmi nødvendiggøre dosisreduktion eller afbrydelse af behandling med ribavirin (se pkt. 4.2).

Leverfunktion

Behandlingen med Pegasys skal stoppes hos patienter, som får tegn på leverdekompensation under behandlingen. Der er set stigninger af ALAT, i forhold til *baseline*, hos patienter, som behandles med Pegasys, inklusive patienter med viralt respons. Hvis stigningerne af ALAT fortsat øges og er klinisk signifikante, trods reduktion af dosis, eller ledsages af stigninger i bilirubin, skal behandlingen stoppes (se pkt. 4.2 og 4.8).

I modsætning til patienter med kronisk hepatitis C er eksacerbationer under behandlingen ikke ualmindelige hos patienter med kronisk hepatitis B, og de er karakteriserede ved forbigående og potentielt signifikante stigninger i serum-ALAT. I de kliniske studier med Pegasys ved HBV har markante aminotransferasestigninger været ledsaget af lette ændringer i andre mål for leverfunktionen og uden evidens for hepatisk dekomposition. I ca. halvdelen af de tilfælde, hvor stigningen oversteg 10 gange øvre referencegrænse, blev Pegasys-dosis reduceret eller seponeret, indtil aminotransferasestigningerne var forsvundet, hvorimod behandlingen fortsatte uændret i de resterende tilfælde. I alle tilfælde anbefales hyppigere kontrol af leverfunktionen.

Overfølsomhed

Der er kun sjældent observeret alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. urticaria, angioødem, bronkokonstriktion og anafylaksi) under behandling med interferon alfa. Hvis det sker, skal behandlingen afbrydes, og der skal straks påbegyndes passende medicinsk behandling. Forbigående udslæt kræver ikke afbrydelse af behandlingen.

Autoimmune sygdomme

Der er rapporteret om udvikling af autoantistoffer og autoimmunsygdomme under behandling med interferon alfa. Patienter med disposition for udvikling af autoimmune sygdomme kan være særligt udsat. Patienter med tegn og symptomer som svarer til autoimmune lidelser skal undersøges omhyggeligt, og fordele og ulemper ved fortsat behandling skal genvurderes (se også *Det endokrine system* i pkt. 4.4 og 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, som har været behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk sygdom, som påvirker øjnene, det auditive system, meninges og huden. Hvis der er mistanke om VKH-syndrom, skal antiviral behandling seponeres, og kortikosteroidbehandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Feber/infektioner

Medens feber kan være del af det influenzalignede syndrom, som ofte rapporteres under behandling med interferon, skal andre årsager til vedvarende feber udelukkes, specielt alvorlige infektioner (bakterielle, virale og fungale), især hos patienter med neutropeni. Der er blevet rapporteret alvorlige infektioner (bakterielle, virale og fungale) og sepsis under behandlingen med interferon alfa herunder

Pegasys. En passende anti-infektøs behandling bør påbegyndes øjeblikkeligt, og det bør overvejes at afbryde behandlingen.

Øjenforandringer

I sjældne tilfælde er der efter behandling med Pegasys rapporteret om retinopati, inklusive retinal hæmoragi, ekssudater, papilødem, optisk neuropati og obstruktion af arterier og vener i retina, som kan medføre synstab. Alle patienter skal have foretaget en øjenundersøgelse inden start af behandling. Alle patienter, som klager over nedsat syn eller tab af syn, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Voksne og pædiatriske patienter, som allerede har øjensygdomme (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati), skal have foretaget periodiske øjenundersøgelser under behandlingen med Pegasys. Behandlingen med Pegasys skal afbrydes hos patienter, som udvikler øjensygdomme eller forværring af øjensygdomme.

Lungeforandringer

Under behandling med Pegasys er der rapporteret om lugesymptomer, inklusive dyspnø, lungeinfiltrater, pneumoni og pneumonitis. Hvis der er tegn på persisterende eller uforklarlige lungeinfiltrater eller påvirkning af lungefunktionen, skal behandlingen stoppes.

Sygdomme i huden

Anvendelse af interferon alfa er blevet ledsaget af eksacerbation eller provokation af psoriasis og sarcoidosis. Pegasys skal anvendes med forsigtighed hos patienter med psoriasis, og hvis der forekommer udbrud eller forværring af psoriasislæsioner, skal det overvejes at stoppe behandlingen.

Transplantation

Sikkerhed og virkning af behandling med Pegasys og ribavirin er ikke dokumenteret hos patienter, som har fået foretaget levertransplantation og andre transplantationer. Afstødning af lever- og nyretransplantater er blevet rapporteret ved behandling med Pegasys alene eller i kombination med ribavirin.

Hiv-HCV-co-infektion

Der henvises til produktresuméerne for de retrovirale lægemidler, som skal gives samtidig med HCV-behandling vedrørende opmærksomhed på og håndtering af toksicitet specifikt for hvert produkt samt for potentielt overlap af toksicitet med Pegasys med eller uden ribavirin. I studie NR15961 var incidensen af pankreatitis og/eller lactacidosis 3 % (12/398) hos patienter, der samtidig blev behandlet med stavudin og interferon med eller uden ribavirin.

Patienter, som også er smittet med hiv, og som får højaktiv, antiretroviral behandling (HAART), kan have en øget risiko for at udvikle lactacidosis. Der skal derfor iagttages forsigtighed, når Pegasys og ribavirin gives som adjuvans til HAART-behandling (se produktresuméet for ribavirin).

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrose, som får HAART kan have en øget risiko for at udvikle hepatisk dekomensation og mulig død, hvis de behandles med ribavirin i kombination med interferoner, inklusiv Pegasys. *Baseline*-variabler hos co-inficerede cirrotiske patienter, som kan være relateret til hepatisk dekomensation, omfatter: Forhøjet serum-bilirubin, nedsat hæmoglobin, forhøjet basisk fosfatase eller nedsat trombocytaltal samt behandling med didanosin (ddI).

Kombinationsterapi med ribavirin og zidovudin anbefales ikke, idet der er en forhøjet risiko for udvikling af anæmi (se pkt. 4.5).

Under behandlingen skal co-inficerede patienter monitoreres tæt for symptomer på hepatisk dekomensation (inkl. ascites, encefalopati, variceal blødning, nedsat hepatisk syntetisk funktion; f.eks. Child-Pugh-score på 7 eller derover). Child-Pugh-score kan blive påvirket af faktorer relateret til

behandling (dvs. indirekte hyperbilirubinæmi, nedsat albumin) og kan ikke nødvendigvis tilskrives den hepatiske dekomensation. Behandling med Pegasys bør afbrydes øjeblikkeligt hos patienter med hepatisk dekomensation.

Hos patienter, der er co-inficeret med hiv-HCV, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata tilgængelige hos patienter med CD4-tal mindre end 200 celler/ μ l. Der bør derfor udvises forsigtighed i behandling af patienter med lavt CD4-tal.

Dentale og parodontale lidelser

Der er blevet rapporteret dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, hos patienter, der får kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin. Under langtidsbehandling med kombinationen af Pegasys og ribavirin kan mundtørhed endvidere have en skadelig effekt på tænder og de mukøse membraner i munden. Patienter bør børste deres tænder grundigt 2 gange om dagen og gennemgå regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan endvidere opleve opkastning. Hvis dette sker, bør de rådes til at skylle munden grundigt efterfølgende.

Brug af peginterferon som en langvarig vedligeholdelsesmonobehandling (ikke godkendt behandling)

Et randomiseret, kontrolleret studie i USA (HALT-C) har undersøgt HCV-ikke-responderende patienter med varierende grad af fibrose, som blev behandlet med Pegasys monoterapi 90 mikrogram pr. uge i 3,5 år. Studiet viste ingen signifikant reduktion i hastigheden af fibroseprogressionen eller relaterede kliniske hændelser.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner. Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrome"). Må ikke gives til præmature og nyfødte børn. Kan forårsage toksiske og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Administration af 180 mikrogram Pegasys én gang ugentlig i 4 uger til raske mænd havde ingen effekt på farmakokinetikken af mephentyoin, dapson, debrisoquin og tolbutamid. Det tyder på, at Pegasys ingen effekt har på *in vivo* metabolisk aktivitet af cytokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 isoenzymer.

I det samme studie blev der set en 25 % stigning i AUC for theophyllin (markør for cytokrom P450 1A2 aktivitet), hvilket viser, at Pegasys er en hæmmer af cytokrom P450 1A2 aktivitet. Hos patienter, som samtidigt tager theophyllin og Pegasys, skal serumkoncentrationerne af theophyllin kontrolleres, og theophyllindosis skal justeres. Interaktionen mellem theophyllin og Pegasys er sandsynligvis maksimal efter mere end 4 ugers behandling med Pegasys.

HCV-monoinficerede patienter og HBV-monoinficerede patienter

I et farmakokinetisk studie fik 24 HCV-patienter methadon-vedligeholdelsesbehandling (mediandosis 95 mg; interval 30 mg til 150 mg) samtidig med Pegasys 180 mikrogram subkutant én gang om ugen i

4 uger. Dette var forbundet med gennemsnitlige methadonkoncentrationer, der lå 10 % til 15 % højere end ved *baseline*. Den kliniske betydning af denne observation er ukendt. Patienterne bør alligevel kontrolleres for tegn og symptomer på methadontoksicitet. Specielt hos patienter, der får en høj methadondosis, bør risikoen for forlængelse af QTc-intervallet tages i betragtning.

Ribavirin kan muligvis påvirke metabolismen af azathioprin ved at have en inhibitorisk virkning på inosin-monofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthio-inosin-monofosfat (6-MTIMP), som har været forbundet med myelotoksicitet hos patienter behandlet med azathioprin. Brug af peginterferon alfa-2a og ribavirin sammen med azathioprin bør undgås. I individuelle tilfælde, hvor fordelene ved administrationen af ribavirin sammen med azathioprin opvejer den potentielle risiko, anbefales tæt hæmatologisk monitorering ved samtidig brug af azathioprin for at identificere tegn på myelotoksicitet. Ved tegn på myelotoksicitet bør behandlingen med disse lægemidler afbrydes (se pkt. 4.4).

Resultater fra farmakokinetiske substudier fra pivotale fase III-studier viste ingen farmakokinetisk interaktion mellem lamivudin og Pegasys hos HBV-patienter eller mellem Pegasys og ribavirin hos HCV-patienter.

Et klinisk studie, som undersøgte kombinationen af 600 mg telbivudin dagligt og 180 mikrogram pegyleret interferon alfa-2a subkutant én gang ugentligt for behandling af HBV, indikerede, at kombinationen er forbundet med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen herfor er ukendt, og kombinationsbehandling med telbivudin og andre interferoner (pegyleret eller standard) kan derfor også indebære en øget risiko. Ydermere er fordelene ved kombination af telbivudin og interferon alfa (pegyleret eller standard) ikke fastslået på nuværende tidspunkt. Kombinationen af Pegasys og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Der kunne ikke påvises nogen lægemiddelinteraktion hos 47 hiv-HCV-co-inficerede patienter, som fuldførte et 12 ugers farmakokinetisk delstudie med henblik på at undersøge ribavirins effekt på den intracellulære phosphorylering af visse reverse nukleotid transkriptasehæmmere (lamivudin og zidovudin eller stavudin). Sikkerhedsgrænserne var imidlertid relativt brede på grund af den store variation. Plasmakoncentrationen af ribavirin synes ikke at påvirkes af samtidig administration af reverse nukleotid transkriptasehæmmere (NRTIs).

Samtidig administration af ribavirin og didanosin anbefales ikke. Eksponeringen af didanosin eller dets aktive metabolit (dideoxiadenosin 5'-triphosphat) øges *in vitro*, når didanosin administreres sammen med ribavirin. Der er rapporteret om fatal leversvigt samt perifer neuropati, pancreatitis og symptomatisk hyperlaktæmi/mælkesyreacidose under anvendelse af ribavirin.

Forværring af anæmi pga. ribavirin er rapporteret, når zidovudin anvendes som del af hiv-behandling, dog er den eksakte mekanisme stadig ikke belyst. Kombinationsbehandling med ribavirin og zidovudin anbefales ikke, idet der er en forhøjet risiko for udvikling af anæmi (se pkt. 4.4). Hvis anæmi allerede er fastslået, bør det overvejes, om zidovudin i et anti-retroviralt behandlingsregime bør erstattes. Dette vil specielt være vigtigt for patienter med en kendt historie for zidovudin induceret anæmi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om brugen af peginterferon alfa-2a til gravide kvinder. I dyreforsøg med interferon alfa-2a er der set reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), og den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Pegasys må kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle gavnlige effekt berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om peginterferon alfa-2a/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos børn, som ammes, skal amning afbrydes før behandlingen påbegyndes.

Fertilitet

Der er ingen data om peginterferon alfa-2as virkning på kvinders fertilitet. Med peginterferon alfa-2a er der set en forlængelse af hunabers menstruationscyklus (se pkt. 5.3).

Anvendelse med ribavirin

Der er vist signifikant teratogen og/eller embryocid effekt hos alle dyrearter, som har været eksponeret for ribavirin. Behandling med ribavirin er kontraindiceret til gravide kvinder. Der skal iagttages yderste påpasselighed for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos partnerne til mandlige patienter, som tager Pegasys i kombination med ribavirin. Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 4 måneder efter, behandlingen er ophørt. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 7 måneder efter, behandlingen er ophørt. Der henvises til produktresuméet for ribavirin.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pegasys påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som udvikler svimmelhed, konfusion, søvnighed eller træthed, skal advares om ikke at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kronisk hepatitis B – voksne patienter

I kliniske studier med 48 ugers behandling og 24 ugers opfølgning svarede sikkerhedsprofilen for Pegasys ved kronisk hepatitis B til sikkerhedsprofilen for kronisk hepatitis C. Med undtagelse af pyreksi var frekvensen for størstedelen af de rapporterede bivirkninger markant mindre for patienter med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med Pegasys-monoterapi sammenlignet med kronisk hepatitis C patienter, der blev behandlet med Pegasys-monoterapi (se tabel 9). 88 % af de patienter, der blev behandlet med Pegasys oplevede uønskede hændelser sammenlignet med 53 % af patienterne i sammenligningsgruppen behandlet med lamivudin. 6 % af de patienter, der blev behandlet med Pegasys, oplevede alvorlige uønskede hændelser under studiet sammenlignet med 4 % af patienterne, der blev behandlet med lamivudin. Uønskede hændelser eller laboratorie-abnormiteter medførte, at 5 % af patienterne skulle have seponeret Pegasys-behandlingen, mens mindre end 1 % af patienterne skulle have seponeret lamivudin-behandlingen grundet disse årsager. Seponeringsraterne for patienter med cirrose svarede til raterne i hele populationen i hver behandlingsgruppe.

Kronisk hepatitis C – voksne patienter

Hyppigheden og sværhedsgraden af de almindeligst rapporterede bivirkninger med Pegasys er tilsvarende dem, som er rapporteret med interferon alfa-2a (se tabel 9). Sværhedsgraden af de hyppigst rapporterede bivirkninger efter 180 mikrogram Pegasys var for det meste let til moderat, og bivirkningerne kunne behandles uden behov for justering af dosis eller seponering af behandlingen.

Kronisk hepatitis C hos tidligere ikke-responderende patienter

Overordnet svarede sikkerhedsprofilen for Pegasys i kombination med ribavirin hos tidligere ikke-responderende patienter til den hos naive patienter. I et klinisk studie med patienter, som ikke havde responderet tidligere på pegyleret interferon alfa-2b/ribavirin, blev patienterne enten behandlet i 48 eller 72 uger. Hyppigheden for seponering på grund af uønskede hændelser eller laboratorie-

abnormiteter fra Pegasysbehandling og ribavirinbehandling var henholdsvis 6 % og 7 % i 48 ugers armene og henholdsvis 12 % og 13 % i 72 ugers armene. Tilsvarende var hyppigheden for seponering af Pegasysbehandling og ribavirinbehandling for patienter med cirrose eller i overgang til cirrose højere i 72 ugers-behandlingsarmene (13 % og 15 %) end i 48 ugers-armene (6 % og 6 %). Patienter, som blev seponeret fra tidligere behandling med pegyleret interferon alfa-2b/ribavirin på grund af hæmatologisk toksicitet, blev udelukket fra deltagelse i dette studie.

I et andet klinisk studie blev ikke-responderende patienter med fremskreden fibrose eller cirrose (Ishak score mellem 3 og 6) og *baseline* blodpladetal så lavt som 50.000 celler/mm³ behandlet i 48 uger. Hæmatologiske laboratorieabnormiteter observeret i løbet af de første 20 uger af studiet inkluderede anæmi (26 % af patienterne oplevede hæmaglobinniveau <10 g/dl), neutropeni (30 % oplevede en ANC <750 celler/mm³) og trombocytopeni (13 % oplevede blodpladetal <50.000 celler/mm³) (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitis C og hiv-co-infektion

Hos hiv-HCV-co-inficerede patienter var profilen af indberettede kliniske bivirkninger for Pegasys, alene eller i kombination med ribavirin, tilsvarende profilen hos HCV-monoinficerede patienter. Hos hiv-HCV-patienter, som får kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin, er der rapporteret om andre bivirkninger hos mellem 1 % og 2 % af patienterne: hyperlaktacidæmi/mælkesyreacidose, influenza, pneumoni, affekttilabilitet, apati, tinnitus, pharyngolaryngeale smerter, cheilitis, erhvervet lipodystrofi og chromatURI. Behandling med Pegasys var ledsaget af fald i de absolutte CD4⁺ celletal indenfor de første uger uden reduktion i CD4⁺ celleprocenten. Faldet i CD4⁺ celletal var reversibelt efter reduktion af dosis eller efter behandlingsophør. Anvendelsen af Pegasys havde ingen påviselig negativ indflydelse på kontrollen af hiv-viræmi under behandlingen eller under follow-up. Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos co-inficerede patienter med CD4⁺ celletal <200/μl.

Tabel over bivirkninger

Tabel 9 sammenfatter bivirkningerne, der blev rapporteret med Pegasys-monoterapi hos voksne patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C samt hos kronisk hepatitis C-patienter, der fik Pegasys i kombination med ribavirin. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier er grupperet i følgende frekvenser: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000). For spontane bivirkningsindberetninger modtaget efter markedsføring er hyppigheden ukendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 9: Bivirkninger rapporteret med Pegasys-monoterapi hos patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C eller hos kronisk hepatitis C -patienter i kombinationsbehandling med ribavirin i kliniske studier og efter markedsføring

System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Infektioner og parasitære sygdomme		Bronkitis, øvre luftvejs- infektioner, oral candidiasis, herpes simplex, svampeinfek- tioner, virale og bakterielle infektioner	Pneumoni, hudinfektioner	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)			Hepatisk neoplasma			
Blod og lymfesystem		Trombocyto- peni, anæmi, lymfadenopati		Pancytopeni	Aplastisk anæmi	<i>Pure red cell aplasia</i>

System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Immunsystemet			Sarcoidose, thyroiditis	Anafylaksi, systemisk lupus erytematosus, rheumatoid arthritis	Idiopatisk eller trombotisk trombocyto- penisk purpura	Afstødning af lever- og nyre- transplantat, Vogt-Koyanagi- Hadaras syndrom
Det endokrine system		Hypothyroi- disme, hyperthyroi- disme	Diabetes	Diabetisk ketoacidose		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Dehydrering			
Psykiske forstyrrelser	Depression*, angst, søvnløshed*	Aggression, ændringer i stemningslejet, emotionelle sygdomme, nervøsitet, nedsat libido	Selvmonds- tanker, hallucinationer	Selv mord, psykiatrisk lidelse		Mani, bipolære affektive sinds- lidelser, drabstanker
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed*, koncentrations- besvær	Besvimelse, migræne, hukommelses- svækkelse, svaghed, hypoæstesi, hyperæstesi, paræstesier, tremor, smagsfor- styrrelser, mareridt, somniales	Perifer neuropati	Koma, konvulsioner, facialisparese		Cerebral iskæmi
Øjne		Sløret syn, øjensmerter, øjenbetændelse, xerophthalmi	Retinal blødning	Optisk neuropati, papilødem, retinal vaskulær lidelse, retinopati, sår på cornea	Synstab	Alvorlig nethindeløsning, optisk neuritis
Øre og labyrint		Vertigo, øresmerter	Høretab			
Hjerte		Takykardi, perifere ødemer, hjerteranken		Myokardie- infarkt, kongestiv hjertesygdom, kardiomyopati, angina, arytmier, atrieflimren, pericarditis, supraventriku- lær takykardi		
Vaskulære sygdomme		Rødmen	Hypertension	Hjerneblødning , vasculitis		Perifer iskæmi
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø, hoste	Dyspnø under anstrengelser, epistaxis, nasopharyngitis , sinus- kongestion, nasal kongestion, rhinitis, ondt i halsen	Hiven efter vejret	Interstitiel pneumonitis inklusiv dødelig udgang, lungeemboli		Pulmonal arteriel hypertension [§]

System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Mave-tarm- kanalen	Diarré*, kvalme*, abdominal- smerter*	Opkastning, dyspepsi, dysfagi, sår i munden, gingival blødning, glossitis, stomatitis, flatulens, mundtørhed	Gastrointestinal blødning	Mavesår, pancreatitis		Iskæmisk colitis, pigmentering af tunge
Lever og galdeveje			Leverdys- funktion	Leverinsuffi- ciens, cholangitis, fedtlever		
Hud og subkutane væv	Alopeci, dermatitis, kløe, tør hud	Psoriasis, urticaria, eksem, udslæt, øget svedtendens, hudsygdomme, lysoverfølsom- hedsreaktioner, nattesved			Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal necrolyse, angioødem, erythem multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, arthralgi	Rygsmarter, arthritis, muskelslaphed, knoglesmerter, nakkesmerter, smerter i muskler og skelet, muskelskramper		Myositis		Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje				Nyre- insufficiens		
Det reproduktive system og mammar		Impotens				
Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet	Pyreksi, kulderystelser*, smerter*, asteni, træthed, reaktioner på injektions- stedet*, irritabilitet*	Brystsmerter, influenza- lignende sygdom, utilpashed, apati, hedeture, tørst				
Undersøgelser		Vægttab				
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer				Overdosering		

* Disse bivirkninger var almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos patienter med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med Pegasys monoterapi

*Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Laboratorieværdier

Behandling med Pegasys blev ledsaget af abnorme laboratorieværdier: ALAT-stigninger, stigning i bilirubin, elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypocalcæmi, hypofosfatæmi), hyperglykæmi, hypoglykæmi og forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4). Både ved Pegasys-monoterapi og ved kombineret behandling med ribavirin fik op til 2 % af patienterne ALAT-stigninger, som medførte dosisjustering eller afbrydelse af behandlingen.

Behandling med Pegasys blev ledsaget af fald i hæmatologiske værdier (leukopeni, neutropeni, lymfocytopeni, trombocytopeni og hæmoglobin), som generelt blev forbedret ved justering af dosis, og som indenfor 4-8 uger efter ophør af behandlingen vendte tilbage til niveauet før behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderat (absolut neutrofilocyttal: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) og svær (absolut neutrofilocyttal: $<0,5 \times 10^9/l$) neutropeni blev set hos henholdsvis 24 % (216/887) og 5 % (41/887) af de patienter, som fik 180 mikrogram Pegasys og 1.000/1.200 milligram ribavirin i 48 uger.

Anti-interferon antistoffer

1-5 % af de patienter, som blev behandlet med Pegasys, udviklede neutraliserende anti-interferon antistoffer. Ligesom for andre interferoner blev der set en højere incidens af neutraliserende antistoffer ved kronisk hepatitis B. Ved ingen af sygdommene var dette dog korreleret med fravær af terapeutisk respons.

Thyreoideafunktion

Behandling med Pegasys blev ledsaget af klinisk signifikante abnormiteter i thyreoidea-laboratorieværdier, som krævede klinisk intervention (se pkt. 4.4). De observerede hyppigheder (4,9 %) hos patienter, som fik Pegasys/ribavirin (NV15801), var de samme som observeret for andre interferoner.

Laboratorieværdier hos hiv-HCV-co-inficerede patienter

Selvom hæmatologisk toksicitet som neutropeni, trombocytopeni og anæmi indtraf hyppigere hos hiv-HCV-patienter, kunne størstedelen af tilfældene af hæmatologisk toksicitet håndteres ved hjælp af dosismodifikation og anvendelse af vækstfaktorer. Kun sjældent var det nødvendigt med præmatur ophør af behandlingen. Der blev observeret fald i det absolutte neutrofilocyttal til under 500 celler/mm³ hos henholdsvis 13 % og 11 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling. Der blev observeret et fald i trombocytal til under 50.000 celler/mm³ hos henholdsvis 10 % og 8 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling. Der blev rapporteret anæmi (hæmoglobin <10 g/dl) hos henholdsvis 7 % og 14 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling.

Pædiatrisk population

Kronisk hepatitis B

I et klinisk studie (YV25718) med 111 pædiatriske patienter (3 til 17 år) behandlet med Pegasys i 48 uger, var sikkerhedsprofilen tilsvarende den, som blev observeret hos voksne med kronisk hepatitis B og hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C.

De gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i højde og vægt for alder Z-score ved uge 48 af behandlingen i klinisk studie YV25718 var -0,07 og -0,21 (henholdsvis $n=108$ og $n=106$) for patienter behandlet med Pegasys sammenlignet med -0,01 og -0,08 (begge $n=47$) for ubehandlede patienter. Ved uge 48 i Pegasys behandlingen, blev et fald på mere end 15 percentil observeret på de normative vækstkurver på højde eller vægt. I 6% af patienterne blev et fald i højden observeret og i 13% af patienterne et fald i vægt, mens der i den ubehandlede gruppe var 2% af patienterne i højden og 9% i vægt. Vækstindhentning efter behandling blev observeret hos størstedelen af patienterne i kortsigtede studier (81% op til 2 år) og i studier af langsigtet opfølgning (82% op til 5 år).

Kronisk hepatitis C

I et klinisk studie med 114 pædiatriske patienter (5 til 17 år), som blev behandlet med Pegasys alene eller i kombination med ribavirin (se pkt. 5.1), var dosisjusteringer nødvendige hos ca. en tredjedel af patienterne, mest almindeligt for neutropeni og anæmi. Generelt var sikkerhedsprofilen, som blev observeret hos pædiatriske patienter, tilsvarende den, som blev set hos voksne. I det pædiatriske studie hos patienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i op til 48 uger var de mest udbredte bivirkninger influenzalignende sygdom (91 %), hovedpine (64 %), gastrointestinale lidelser (56 %), og reaktion på injektionsstedet (45 %). En detaljeret liste over bivirkninger rapporteret i denne behandlingsgruppe (n=55) er sammenfattet i tabel 10. Syv patienter, som fik Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i 48 uger, fik seponeret behandlingen af sikkerhedsmæssige årsager (depression, abnorm psykiatrisk vurdering, forbigående blindhed, retinale eksudater, hyperglykæmi, type 1 diabetes mellitus og anæmi). De fleste af bivirkningerne rapporteret i studiet var lette eller moderate i sværhedsgrad. Svære bivirkninger blev rapporteret hos 2 patienter i gruppen, som fik Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling (hyperglykæmi og kolecystektomi).

Væksthæmning blev observeret hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4). Pædiatriske patienter behandlet med Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling udviste en forsinket vægt- og højdestigning efter 48 ugers behandling sammenlignet med *baseline*. Patienternes vægt sammenlignet med alder og højde sammenlignet med alder-percentiler i forhold til den normative population faldt under behandlingen. Ved afslutning af 2-års opfølgningen efter behandling, var de fleste patienter vendt tilbage til *baseline* normative vækstkurvepercentiler for vægt og højde (gennemsnitsvægtpercentil var 64 % ved *baseline* og 60 % 2 år efter behandling; gennemsnitshøjdepercentil var 54 % ved *baseline* og 56 % 2 år efter behandling). Ved afslutning af behandling havde 43 % af patienterne oplevet et fald af vægtpercentil på 15 percentiler eller mere og 25 % (13 ud af 53) oplevede et fald af højdepercentil på 15 percentiler eller mere på de normative vækstkurver. 2 år efter behandlingen forblev 16 % (6 ud af 38) af patienterne 15 percentiler eller mere under deres *baseline* vægtskurve og 11 % (4 ud af 38) forblev 15 percentiler eller mere under deres *baseline* højdekurve.

55 % (21 ud af 38) af de patienter, der fuldførte det originale studie, fortsatte i langtidsopfølgningen op til 6 år efter behandling. Studiet viste, at vækstforbedringen 2 år efter behandling var fastholdt 6 år efter behandling. Enkelte patienter, der lå mere end 15 percentiler under deres *baseline*-højdekurve 2 år efter behandling, vendte enten tilbage til højdepercentiler, der var sammenlignelige med *baseline*, 6 år efter behandling, eller der blev identificeret en ikke-behandlingsrelateret årsagssammenhæng. De tilgængelige data er utilstrækkelige til at konkludere, at væksthæmning efter behandling med Pegasys altid er reversibel.

Tabel 10: Bivirkninger rapporteret blandt pædiatriske patienter inficeret med HCV, som fik Pegasys plus ribavirin i studie NV17424

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Infektøs mononukleose, pharyngitis streptokokinfektion, influenza, viral gastroenteritis, candidiasis, gastroenteritis, tandbyld, hordeolum, urinvejsinfektion, nasopharyngitis
Blod og lymfesystem		Anæmi
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hyperglykæmi, type 1 diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Depression, angst, hallucinationer, anormal adfærd, aggression, vrede, ADHD
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, migræne
Øjne		Forbigående blindhed, retinale eksudater, synsforstyrrelse, øjenirritation, øjensmerte, øjenkløe
Øre og labyrint		Øresmerter

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Lidelse i mave-tarmkanalen	Øvre abdominalsmerter, stomatitis, kvalme, aftøs stomatitis, oral lidelse,
Hud og subkutane væv	Udslæt, kløe, alopeci	Opsvulmet ansigt, medicinudslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletal smerte	Rygsmarter, smerte i ekstremiteter
Nyrer og urinveje		Vandladningsbesvær, inkontinens, lidelse i urinvejene
Det reproduktive system og mammae		Vaginalt udflåd
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenza-lignende sygdom, reaktion på injektionsstedet, irritabilitet, træthed	Pyreksi, hæmatom på stedet for blodårpunktering, smerte
Undersøgelser		Anormal psykisk vurdering
Kirurgiske og medicinske procedurer		Tandudtrækning,olecystektomi
Sociale forhold		Uddannelsesmæssige problemer

Laboratorieværdier

Fald i hæmoglobin, neutrofilocyter, blodplader eller øget ALAT-niveauer kan kræve dosisreduktion eller permanent seponering af behandling (se pkt. 4.2). De fleste laboratorie-abnormiteter bemærket under det kliniske studie gik tilbage til baselineværdier kort tid efter seponering af behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om overdosering omfattende intervallet mellem 2 injektioner på to konsekutive dage (i stedet for ugentlige intervaller) op til daglige injektioner i 1 uge (dvs. 1.260 mikrogram/uge). Ingen af patienterne fik usædvanlige, alvorlige eller behandlingslimiterende bivirkninger. Der er givet ugentlige doser op til 540 og 630 mikrogram i studier om renalcellekarcinom og kronisk myeloid leukæmi. Dosisbegrænsende toksicitet omfattede træthed, forhøjede leverenzymmer, neutropeni og trombocytopeni, som også kan forventes med interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03AB11

Virkningsmekanisme

Ved konjugering af PEG-reagens (bis-monomethoxypolyethylenglycol) til interferon alfa-2a dannes et pegyleret interferon alfa-2a (Pegasys). *In vitro* har Pegasys de samme antivirale og antiproliferative virkninger, som er karakteristisk for interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a er konjugeret med bis-[monomethoxy polyethylenglycol] med en substitutionsgrad på ét mol af polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylvægt er ca. 60.000, hvoraf proteindelen udgør ca. 20.000.

Farmakodynamisk virkning

HCV-RNA-niveauet falder bifasisk hos responderende patienter med hepatitis C, som har fået behandling med 180 mikrogram Pegasys. Faldets første fase indtræffer indenfor 24 til 36 timer efter den første Pegasys-dosis, og efterfølges af anden fase, som fortsætter de næste 4 til 16 uger hos patienter med varigt respons. Ribavirin havde ingen signifikant effekt på den initiale virale kinetik i de første 4 til 6 uger hos patienter, som behandlede med kombinationen af ribavirin og pegyleret interferon alfa-2a eller med interferon alfa.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kronisk hepatitis B

Responsets forudsigelighed

En meta-analyse på patient-niveau af 9 Pegasys kliniske studier (N=1.423) med CHB HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter viste, at HBsAg og HBV-DNA niveauer ved behandlingsuge 12 er prædiktive, for behandlingsresultatet i uge 24 efter behandling, hos visse genotyper. Operationelle egenskaber af disse biomarkører er vist i tabel 11. Det er ikke muligt at identificere en enkelt biomarkør med *cut-off* til at optimere alle operationelle egenskaber (negativ prædiktiv værdi (NPV), sensitivitet, specificitet) og praktiske egenskaber (enkelhed, bekvemmelighed). Overvejelser om tidlig seponering af behandling skal evalueres i forhold til en specifik klinisk situation.

HBeAg-positive patienter med HBV-genotype B og C infektion, HBsAg > 20.000 IE/ml eller HBV-DNA > 8 log¹⁰ IE/ml i behandlingsuge 12 er forbundet med en høj sandsynlighed for ikke at opnå HBeAg serokonversion og HBV-DNA < 2.000 IE/ml i uge 24 efter behandling (NPV > 90 %). HBV-genotype A og D subgruppe-størrelse var utilstrækkelig til at blive analyseret.

HBeAg-negative patienter med HBV-genotype D infektion, HBsAg > 20.000 IE/ml eller HBV-DNA > 6,5 log¹⁰ IE/ml i behandlingsuge 12 er forbundet med en høj sandsynlighed for ikke at opnå HBV-DNA < 2.000 IE/ml og ALAT normalisering i uge 24 efter behandling. HBV-genotype A subgruppe-størrelse var utilstrækkelig til at blive analyseret. Det er ikke muligt at identificere en biomarkør med tilstrækkelig ydeevne for HBeAg-negative patienter med HBV-genotype B eller C infektion.

Andre publicerede biomarkører under behandling, som er prædiktive for resultatet af Pegasys-behandlingen, kan overvejes.

Tabel 11: Ydeevne for individuelle biomarkører i behandlingsuge 12 hos CHB HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter ud fra genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Specificitet
HBeAg-positiv^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log ¹⁰	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log ¹⁰	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativ^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6,5 log ¹⁰	1,00	1,00	0,11

NPV= negativ prædiktiv værdi; Sensitivitet = % af alle responderende, der ikke opfyldte seponeringsanvisningen; Specificitet = % af alle ikke-responderende, der opfyldte seponeringsanvisningen

(a) Behandlingsrespons hos HBeAg-positive patienter er defineret som HBeAg serokonversion (defineret som tab af HBeAg og tilstedeværelse af anti-HBe) + HBV-DNA < 2.000 IE/ml ved 6 måneder efter behandling, og behandlingsrespons hos HBeAg-negative patienter er defineret som HBV-DNA < 2.000 IE/ml + ALAT normalisering ved 6 måneder efter behandling.

Alle kliniske studier rekrutterede patienter med kronisk hepatitis B med aktiv viral replikation bedømt ved HBV-DNA, forhøjede ALAT-niveauer og en leverbiopsi, som var konsistent med kronisk hepatitis. Studie WY16240 rekrutterede patienter, som var HBeAg-positive, mens studie WV16241 rekrutterede patienter, som var HBeAg-negative og anti-HBe-positive. I begge studier varede behandlingen 48 uger med 24 ugers behandlingsfri follow-up. Begge studier sammenlignede Pegasys plus placebo med Pegasys plus lamivudin og lamivudin alene. I studierne blev der ikke inkluderet patienter, som var smittet med både HBV og hiv.

De to studiers responsrater ved afslutningen af follow-up-perioden fremgår af tabel 12. I studie WV16240 var primære endepunkter for effekt HBeAg-serokonversion og HBV-DNA under 10^5 kopier/ml. I studie WV16241 var primære endepunkter for effekt normalisering af ALAT og HBV-DNA under 2×10^4 kopier/ml. HBV-DNA blev målt med COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (detektionsgrænse 200 kopier/ml).

I alt havde 283/1.351 (21 %) af patienterne fremskreden fibrose eller cirrose, 85/1.351 (6 %) havde cirrose. Der var ingen forskel i responsrate mellem disse patienter og patienter uden fremskreden fibrose eller cirrose.

Tabel 12: Serologisk, virologisk og biokemisk respons ved kronisk hepatitis B

Respons-parameter	HBeAg-positiv Studie WV16240			HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv Studie WV16241		
	Pegasys 180 mikrogram & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N=271)	Lamivudin 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mikrogram & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N=179)	Lamivudin 100 mg (N=181)
HBeAg-serokonversion	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA respons *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALAT-normalisering	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg-serokonversion	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* For HBeAg-positiv patienter: HBV-DNA $<10^5$ kopier/ml

For HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv patienter: HBV-DNA $<2 \times 10^4$ kopier/ml

[#] p-værdi (vs. lamivudin) $\leq 0,01$ (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test)

Det histologiske respons var det samme for de tre behandlingsgrupper i hvert studie; der var dog signifikant flere patienter med bevaret respons 24 uger efter behandlingens afslutning, som også fik histologisk bedring.

Alle patienter, som fuldendte fase III-studierne, var egnede til at indgå i et langtids-follow-up-studie (WV16866). Blandt patienter fra studie WV16240, som fik Pegasys-monoterapi og indgik i langtids-follow-up-studiet, var raten af vedvarende HBeAg-serokonversion 12 måneder efter afslutningen af behandlingen 48 % (73/153). Hos patienter, der fik Pegasys-monoterapi i studie WV16241, var raten af HBV-DNA respons og ALAT-normalisering 12 måneder efter afslutning af behandling henholdsvis 42 % (41/97) og 59 % (58/99).

Kronisk hepatitis C

Responsets forudsigelighed

Der henvises til pkt. 4.2, tabel 2.

Dosis-respons under monoterapi

I en direkte sammenligning med 90 mikrogram var en dosis på 180 mikrogram forbundet med et større vedvarende virologisk respons hos patienter med cirrose, men hos non-cirrotiske patienter var resultaterne meget ens efter hhv. 135 mikrogram og 180 mikrogram.

Bekræftende kliniske studier hos voksne behandlingsnaive patienter

I alle kliniske studier indgik interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C, hvor diagnosen blev verificeret ved detekterbare niveauer af serum-HCV-RNA, forhøjede niveauer af ALAT (med undtagelse af studie NR16071) og en leverbiopsi, der korrelerer med kronisk hepatitis. I det kliniske studie NV15495 blev der specielt rekrutteret patienter med histologisk diagnosticeret cirrose (omkring 80 %) eller begyndende cirrose (omkring 20 %). Kun hiv-HCV-co-inficerede patienter blev inkluderet i studie NR15961 (se tabel 21). Disse patienter havde stabil hiv-sygdom og gennemsnittet af CD4 T-celletal var omkring 500 celler/ μ l.

Se tabel 13, 14, 15 og 21 vedrørende hhv. behandlingsregimer, behandlingsvarighed og studieudfald for HCV-monoinficerede patienter og hiv-HCV-co-inficerede patienter. Virologisk respons blev defineret som ikke-detekterbare niveauer af HCV-RNA, når det blev målt med COBAS AMPLICORTM HCV-test version 2.0. (detektionsgrænse 100 kopier/ml, lig med 50 internationale enheder/ml) og vedvarende respons blev defineret som én negativ prøve omkring 6 måneder efter behandlingens ophør.

Tabel 13: Virologisk respons hos kronisk hepatitis C patienter

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinationsterapi		
	med og uden cirrose		med cirrose		med og uden cirrose		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE	Pegasys 180 mikrogram	Interferon alfa-2a 3 MIE	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg	Interferon alfa-2b 3 MIE & Ribavirin 1.000/1.200 mg
	(N=701) 48 uger	(N=478) 48 uger	(N=87) 48 uger	(N=88) 48 uger	(N=436) 48 uger	(N=453) 48 uger	(N=444) 48 uger
Respons ved afslutning af behandling	55-69 %	22-28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Samlet vedvarende respons	28-39 %	11-19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

*95 % konfidensinterval for forskellighed: 11 % til 33 % p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

**95 % konfidensinterval for forskellighed: 3 % til 16 % p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Det virologiske respons hos HCV-monoinficerede patienter, som behandlede med Pegasys og ribavirin kombinationsterapi, baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* samt i relation til genotype, viral belastning ved *baseline* og hurtigt virologisk respons ved uge 4, er opsummeret i hhv.

tabel 14 og 15. Resultaterne fra studie NV15942 udgør rationalet for at anbefale behandling baseret på genotype, viral belastning ved *baseline* og virologisk respons ved uge 4 (se tabel 1, 14 og 15). Forskellen mellem behandlingsregimerne var generelt ikke påvirket af forekomst/fravær af cirrose; derfor er behandlingsanbefalingerne for genotype 1, 2 og 3 uafhængige af denne baselinekarakteristika.

Tabel 14: Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* efter behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Interferon alfa-2b 3 MIE & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Genotype 1 Lav viral bel. Høj viral bel.	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Genotype 2/3 Lav viral bel. Høj viral bel.	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Genotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 uger vs Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg, 48 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval)= 1,52 (1,07 til 2,17), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,020.

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 uger vs Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 24 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval)= 2,12 (1,30 til 3,46), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,002.

Det er blevet undersøgt, om behandlingsvarigheden muligvis kan forkortes til 24 uger hos patienter med genotype 1 og 4, baseret på den vedvarende virologiske responsrate, der er observeret hos patienter med hurtig virologisk respons ved uge 4 i studierne NV15942 og ML17131 (se tabel 15).

Tabel 15: Vedvarende virologisk respons baseret på hurtig virologisk respons ved uge 4 for genotype 1 og 4 efter Pegasys kombinationsbehandling med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger
Genotype 1 hurtig viral respons Lav viral belastning Høj viral belastning	90 % (28/31) 93 % (25/27) 75 % (3/4)	92 % (47/51) 96 % (26/27) 88 % (21/24)	77 % (59/77) 80 % (52/65) 58 % (7/12)
Genotype 1 ikke-hurtig viral respons Lav viral belastning Høj viral belastning	24 % (21/87) 27 % (12/44) 21 % (9/43)	43 % (95/220) 50 % (31/62) 41 % (64/158)	- - -
Genotype 4 hurtig viral respons	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotype 4 ikke-hurtig viral respons	(3/6)	(4/6)	-

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

Hurtig viral respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4 og HCV-RNA ikke-detekterbar ved uge 24

En begrænset mængde data viser, at en forkortelse af behandlingen til 24 uger kan være forbundet med højere risiko for recidiv (se tabel 16).

Tabel 16: Recidiv for virologisk respons efter endt behandling hos patienter med hurtig virologisk respons

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Genotype 1 hurtig viral respons	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Lav viral belastning	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Høj viral belastning	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotype 4 hurtig viral respons	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Muligheden for afkortelse af behandlingsvarigheden til 16 uger hos patienter med genotype 2 eller 3 blev undersøgt, baseret på et vedvarende virologisk respons hos patienter, som havde et hurtigt virologisk respons ved uge 4 i studie NV17317 (se tabel 17).

I studie NV17317 med patienter inficeret med virologisk genotype 2 eller 3, modtog alle patienter Pegasys 180 mikrogram subkutan én gang ugentlig og 800 mg ribavirin, og patienterne blev randomiseret til 16 eller 24 ugers behandling. Behandling i 16 uger resulterede i lavere vedvarende virologisk respons (65 %) end behandling i 24 uger (76 %) ($p < 0,0001$).

Det vedvarende virologiske respons opnået efter 16 uger og 24 ugers behandling blev også undersøgt i en retrospektiv undergruppe-undersøgelse af patienter, som var HCV-RNA-negative ved uge 4, og som havde en lav virologisk belastning ved *baseline* (se tabel 17).

Tabel 17: Vedvarende virologisk respons totalt og baseret på hurtigt virologisk response ved uge 4 for genotype 2 eller 3 efter Pegasys kombinationsterapi med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

	Studie NV17317			
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 16 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Behandlingsforskel [95% konfidensinterval]	p-værdi
Genotype 2 eller 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotype 2 eller 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Lav viral belastning	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	$p = 0,11$
Høj viral belastning	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	$p = 0,002$

Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml ; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml

RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4

På nuværende tidspunkt vides det ikke, om en højere dosis af ribavirin (f.eks. 1.000/1.200 mg/dag baseret på kropsvægt) resulterer i højere vedvarende virologiske responsrater (SVR) end 800 mg/dag, når behandlingen er afkortet til 16 uger.

Data indikerer, at afkortning af behandlingsvarighed til 16 uger er forbundet med højere risiko for relaps (se tabel 18).

Tabel 18: Relaps af virologisk respons efter endt behandling hos patienter med genotype 2 eller 3 med hurtigt virologisk respons

	Studie NV17317			
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 16 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Behandlingsforskel [95% konfidensinterval]	p-værdi
Genotype 2 or 3 RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Lav viral belastning	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Høj viral belastning	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml ; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4

Bedre effekt af Pegasys sammenlignet med interferon alfa-2a blev også vist ved histologisk respons. Dette gjaldt også patienter med cirrose og/eller hiv-HCV-co-infektion.

Voksne patienter med kronisk hepatitis C, som ikke har responderet på tidligere behandling

I studie MV17150 blev patienter, som ikke havde responderet på tidligere behandling med pegyleret interferon alfa-2b plus ribavirin, randomiseret til 4 forskellige behandlinger:

- Pegasys 360 mikrogram/uge i 12 uger efterfulgt af 180 mikrogram/uge i yderligere 60 uger
- Pegasys 360 mikrogram/uge i 12 uger efterfulgt af 180 mikrogram/uge i yderligere 36 uger
- Pegasys 180 mikrogram/uge i 72 uger
- Pegasys 180 mikrogram/uge i 48 uger.

Alle patienterne fik ribavirin (1.000 eller 1.200 mg/dag) i kombination med Pegasys. Alle behandlingsarme havde en 24 ugers behandlingsfri opfølgningsperiode.

Flere regression- og samlede gruppeanalyser, som evaluerede påvirkningen af behandlingsvarighed og brug af induktionsdosis, identificerede klart behandlingsvarighed på 72 uger som den primære drivkraft for at opnå et vedvarende virologisk respons. Forskelle i vedvarende virologisk respons (SVR)baseret på behandlingsvarighed, demografiske karakteristika og bedste respons ved tidligere behandling er vist i tabel 19.

Tabel 19: Virologiske respons (VR) ved uge 12 og vedvarende virologisk respons (SVR) hos patienter med virologisk respons ved uge 12 efter kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin, som ikke har responderet på tidligere behandling med peginterferon alfa-2b plus ribavirin

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 eller 48 uger (N=942) Patienter med VR ved uge 12^a (N=876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 uger (N=473) SVR hos patienter med VR ved uge 12^b (N=100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger (N=469) SVR hos patienter med VR ved uge 12^b (N=57)
Total	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Lav viral belastning	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Høj viral belastning	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotype 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Lav viral belastning	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Høj viral belastning	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotype 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Lav viral belastning	(2/5)	—	(1/2)
Høj viral belastning	(11/19)	(3/4)	(1/7)

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 eller 48 uger (N=942) Patienter med VR ved uge 12^a (N=876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 uger (N=473) SVR hos patienter med VR ved uge 12^b (N=100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger (N=469) SVR hos patienter med VR ved uge 12^b (N=57)
Cirrose status			
Cirrose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ikke cirrose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Bedste respons ved tidligere behandling			
≥2log ₁₀ fald i HCV-RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ fald i HCV-RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Mangler bedste tidligere respons	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Høj viral belastning= >800.000 IE/ml, lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml.

a Patienter, som opnåede viral suppression (ikke-detekterbar HCV-RNA, <50 IE/ml) ved uge 12, blev anset for at have virologisk respon ved uge 12. Patienter, som ikke havde HCV-RNA-resultater ved uge 12, blev ekskluderet fra analysen.

b Patienter, som opnåede viral suppression ved uge 12, men manglede HCV-RNA-resultater ved slutningen af opfølgingsperioden, blev anset for at være ikke-responderende.

Patienter med kronisk hepatitis C og fremskreden fibrose eller cirrose, som ikke havde responderet på tidligere behandling med interferon alfa eller pegyleret interferon alfa-monobehandling eller kombinationsbehandling med ribavirin, blev i HALT-C studiet behandlet med Pegasys 180 mikrogram/uge og ribavirin 1.000/1.200 mg daglig. Patienter, som opnåede ikke-detekterbare niveauer af HCV-RNA efter 20 ugers behandling, fortsatte i Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling i sammenlagt 48 uger og blev siden fulgt i 24 uger efter afsluttet behandling. Sandsynligheden for et vedvarende virologisk respons varierede som følge af den tidligere behandling; se tabel 20.

Tabel 20: Vedvarende virologisk respons i HALT-C ved tidligere behandling hos ikke-responderende population

Tidligere behandling	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Interferon	27 % (70/255)
Peglyleret interferon	34 % (13/38)
Interferon plus ribavirin	13 % (90/692)
Peglyleret interferon plus ribavirin	11 % (7/61)

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Det virologiske respons for patienter behandlet med Pegasys-monoterapi og med Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i relation til genotype og viral belastning ved *baseline* for hiv-HCV-co-inficerede patienter er angivet i tabel 21.

Tabel 21: Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* efter behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos hiv-HCV-co-inficerede patienter

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIE & Ribavirin 800 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Placebo 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 48 uger
Alle patienter	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotype 1 Lav viral belastning Høj viral belastning	7 % (12/171) 19 % (8/42) 3 % (4/129)	14 % (24/175) 38 % (17/45) 5 % (7/130)	29 % (51/176) 61 % (28/46) 18 % (23/130)
Genotype 2-3 Lav viral belastning Høj viral belastning	20 % (18/89) 27 % (8/30) 17 % (10/59)	36 % (32/90) 38 % (9/24) 35 % (23/66)	62 % (59/95) 61 % (17/28) 63 % (42/67)

Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 5,40 (3,42 til 8,54), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 2,89 (1,93 til 4,32), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 0,53 (0,33 til 0,85), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

Patienter, som var co-inficeret med HCV-genotype 1 og hiv, blev i et efterfølgende studie (NV18209) behandlet med Pegasys 180 mikrogram ugentligt sammen med enten ribavirin 800 mg eller ribavirin 1.000 mg (< 75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) dagligt i 48 uger. Studiet havde ikke tilstrækkelig styrke til overvejelser om virkning. Sikkerhedsprofilen i begge ribaviringrupper var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling og indikerede ikke nogle relevante forskelle med undtagelse af en lettere stigning af anæmi i gruppen med den høje dosis ribavirin.

HCV-patienter med normal ALAT

I studie NR16071 blev HCV-patienter med normale ALAT-værdier randomiseret til at få Pegasys 180 mikrogram/uge og ribavirin 800 milligram/dag i enten 24 eller 48 uger efterfulgt af 24-ugers behandlingsfri follow-up periode eller ingen behandling i 72 uger. Det vedvarende virologiske respons rapporteret i behandlingsarmen i dette studie lignede den korresponderende behandlingsarm for studie NV15942.

Pædiatrisk population

Kronisk hepatitis B

YV25718 studiet blev gennemført i tidligere ubehandlede pædiatriske patienter i alderen 3 til 17 år (51% < 12 år) med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og ALAT-værdier $>$ øvre referencegrænse, men $< 10 \times$ øvre referencegrænse i to blodprøver målt ved ≥ 14 dagsinterval under de 6 måneder før første dosis af lægemiddel. Patienter med cirrose blev ikke inkluderet i dette studie. I alt 151 patienter uden fremskreden fibrose blev randomiseret 2:1 henholdsvis til Pegasys (gruppe A, n = 101) eller ubehandlet kontrol (gruppe B, n = 50). Patienter med fremskreden fibrose blev tildelt Pegasys behandling (gruppe C, n = 10). Patienter i gruppe A og C (n = 111) blev behandlet med Pegasys en gang ugentligt i 48 uger efter legemsoverfladeareal (BSA) kategorier, hvorimod patienter i gruppe B blev observeret i en periode på 48 uger (primær observationsperiode). Patienter i gruppe B havde valget at skifte til behandling med Pegasys efter uge 48 af den primære observationsperiode. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingsafslutning (gruppe A og C), eller efter den primære observationsperiode (gruppe B). Efter de opfølgende besøg i 24 uger, blev patienter fra gruppe A, B og C inkluderet i en langtids opfølgingsperiode (5 år efter afsluttet behandling). Responsrater i

gruppe A og B ved afslutningen af 24 ugers opfølgningsperiode er præsenteret i tabel 22. Effekterespons i gruppe C på Pegasys behandling var i overensstemmelse med den, der blev set i gruppe A. Virkningen for pædiatriske patienter er ikke blevet klarlagt hos HBV genotyper, undtagen genotype A-D.

Tabel 22: Serologiske, virologiske og biokemiske reaktioner i pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B

	Gruppe A (Pegasys behandling) (N=101)	Gruppe B** Ubehandlet (N=50)	Odds Ratio (95% konfidens- interval)	p-værdi
HBeAg Sero-konversion	25.7%	6.0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 IE/ml*	33.7%	4.0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 IE/ml	28.7%	2.0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT Normalisering	51.5%	12.0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg Sero-konversion	7.9%	0.0%	-	0,0528 ²
Tab af HBsAg	8.9%	0.0%	-	00300 ²

* Svarende til HBV DNA endepunkt < 10⁵ kopier/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopier/ml) / 5.26)

** Patienter, som skiftede til Pegasys behandling efter den primære observationsperiode og før 24 ugers opfølgningsperiode blev regnet som ikke-responderende.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratificeret af genotype (A versus ikke-A) og *baseline* ALAT (<5x øvre referencegrænse og ≥5x øvre referencegrænse)

² Fisher's Exact test

Responshastigheden for HBeAg sero-konversion var lavere hos patienter med HBV genotype D, også hos patienter med ingen til minimal stigning i ALAT-niveau ved *baseline* (se tabel 23).

Tabel 23: HBeAg sero-konversion rate (%) for HBV genotype og ALAT-niveauer ved *baseline*

	Gruppe A (Pegasys behandling) (N=101)	Gruppe B** Ubehandlet (N=50)	Odds Ratio (95% konfidensinterval)
HBV genotype A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7;604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1;101,2)
Andre	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1x øvre referencegrænse	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1x øvre referencegrænse - <1,5x øvre referencegrænse	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5x øvre referencegrænse - <2x øvre referencegrænse	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2x øvre referencegrænse - <5x øvre referencegrænse	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
≥5x øvre referencegrænse - <10x øvre referencegrænse	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
≥10x øvre referencegrænse	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Subgruppen med patienter med genotype D havde en større andel med *baseline* ALAT <1,5x øvre referencegrænse (13/31) sammenlignet med andre grupper af genotyper (16/70)

** Patienter, som skiftede til Pegasys behandling efter den primære observationsperiode og før 24 ugers opfølgningsperiode blev regnet som ikke-responderende.

Eksplorative analyser baseret på begrænsede data viser, at pædiatriske patienter med større fald i HBV-DNA i uge 12 af behandlingen var mere tilbøjelige til at opnå HBeAg sero-konversion ved 24 ugers opfølgning (tabel 24).

Tabel 24: HBeAg sero-konversionshastighed (%) for HBV-DNA fald fra baseline til uge 12 af Pegasys behandlingen hos pædiatriske patienter

	HBeAg sero-konversionshastighed	Ved HBV-DNA (IE/ml) fald fra baseline til uge 12		
		<1 log ₁₀ fald	1 - <2 log ₁₀ fald	≥2 log ₁₀ fald
Alle genotyper (N=101)				
Respondenter	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotype-A (N=9)				
Respondenter	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotype-B (N=21)				
Respondenter	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotype-C (N=34)				
Respondenter	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotype-D (N=31)				
Respondenter	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronisk hepatitis C

I det investigator-sponsorerede CHIPS-studie (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) blev 65 børn og unge (6-18 år) med kronisk HCV-infektion behandlet med Pegasys 100 mikrogram/m² subkutant én gang om ugen og ribavirin 15 mg/kg/dag. Behandlingstiden var 24 uger (genotyper 2 og 3) og 48 uger (alle andre genotyper). Foreløbige og begrænsede sikkerhedsdata viste ingen tydelig afvigelse fra den kendte sikkerhedsprofil for kombinationen hos voksne med kronisk HCV-infektion. Det er dog vigtigt at pointere, at den potentielle vækstpåvirkning ikke er blevet rapporteret. Virkningsresultaterne lignede dem, som blev rapporteret hos voksne.

I NV17424 (PEDS-C) studiet blev tidligere ubehandlede pædiatriske patienter fra 5 til 17 år (55 % <12 år) med kompenseret kronisk hepatitis C og detekterbar HCV-RNA behandlet med Pegasys 180 mikrogram x legemsoverfladeareal/1,73 m² én gang om ugen i 48 uger med eller uden ribavirin 15 mg/kg/dag. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingsafslutning. I alt 55 patienter fik initial kombinationsbehandling med Pegasys plus ribavirin. Deraf var 51 % piger, 82 % var kaukasiske og 82 % var inficeret med HCV-genotype 1. Studiets virkningsresultater for disse patienter er opsummeret i tabel 25.

Tabel 25: Vedvarende virologisk respons i NV17424 studiet

	Pegasys 180 mikrogram x legemsoverfladeareal/1,73 m² + ribavirin 15 mg/kg (N=55)*
Alle HCV-genotyper**	29 (53%)
HCV-genotype 1	21/45 (47%)
HCV-genotype 2 og 3	8/10 (80%)

*Resultater indikerer ikke-detekterbar HCV-RNA defineret som HCV-RNA mindre end 50 IE/ml ved 24 uger efter behandlingsafslutning ved brug af AMPLICOR HCV-test v2.

**Planlagt behandlingsvarighed var 48 uger uanset genotype.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt subkutan injektion med Pegasys 180 mikrogram til raske forsøgspersoner opnås der målelige serumkoncentrationer af peginterferon alfa-2a i løbet af 3 til 6 timer. Inden 24 timer nås 80 % af serum-peakkoncentrationen. Absorptionen af Pegasys vedvarer, og serum-peakkoncentrationen nås efter 72 til 96 timers behandling. Den absolutte biotilgængelighed af Pegasys er 84 %, og den svarer til biotilgængeligheden hos interferon alfa-2a.

Fordeling

Peginterferon alfa-2a findes fortrinsvis i blodet og ekstracellulærvæsken, som det fremgår af distributionsvolumenet i steady-state (V_d) på 6 til 14 liter hos mennesker efter intravenøs administration. I henhold til studier på rotter om massebalance, vævsdistribution og helkrops-autoradioluminografi fordeles peginterferon alfa-2a, udover at opkoncentreres i blodet, til lever, nyrer og knoglemarv.

Biotransformation

Pegasys metabolisme er ikke fuldt karakteriseret, men rottestudier tyder på, at nyrerne er et hovedorgan for udskillelse af radioaktivt mærket materiale.

Elimination

Hos mennesker er den systemiske clearance af peginterferon alfa-2a ca. 100 gange lavere end clearance forativ interferon alfa-2a. Efter intravenøs administration er den terminale halveringstid for peginterferon alfa-2a hos raske forsøgspersoner ca. 60 til 80 timer, sammenlignet med 3-4 timer for standard-interferon. Den terminale halveringstid efter subkutan administration hos patienter er længere med et middeltal på 160 timer (84 til 353 timer). Den terminale halveringstid afspejler måske ikke kun præparatets eliminationsfase, men også den forlængede absorption af Pegasys.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske forsøgspersoner og hos patienter med kronisk hepatitis B eller C er der set dosisproportional stigning i eksponering af Pegasys efter behandling én gang ugentlig.

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C akkumulerer serumkoncentrationen af peginterferon alfa-2a 2 til 3 gange efter 6 til 8 ugers behandling én gang ugentlig, sammenlignet med enkeltdoser. Efter 8 ugers behandling med ugentlige doser er der ingen yderligere akkumulation. Peak/trough forholdet efter 48 uger er ca. 1,5 til 2. Serumkoncentrationerne af peginterferon alfa-2a vedvarer en hel uge (168 timer).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et klinisk studie undersøgte 50 patienter med kronisk hepatitis C der havde enten moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance på 30 til 50 ml/min), svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mindre end 30 ml/min) eller terminal nyresygdom, der kræver kronisk hæmodialyse. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der fik Pegasys 180 mikrogram én gang ugentlig havde sammenlignelig plasmakoncentrationer af peginterferon alfa-2a sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion, der fik Pegasys 180 mikrogram én gang ugentlig havde 60% højere peginterferon alfa-2a eksponering end patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales derfor at patienter med svært nedsat nyrefunktion får en nedsat dosis Pegasys på 135 mikrogram én gang ugentlig. Hos 13 patienter med terminal nyresygdom som kræver kronisk hæmodialyse, der fik 135 mikrogram Pegasys én gang ugentligt havde 34% lavere peginterferon alfa-2a eksponering sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Det er dog i flere uafhængige studier vist at en

dosis på 135 mikrogram er sikker, effektiv og veltolereret blandt patienter med terminal nyresygdom (se pkt. 4.2).

Køn

Farmakokinetikken for Pegasys efter subkutane enkeltinjektioner var sammenlignelig hos raske mænd og kvinder.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for Pegasys er karakteriseret hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B (YV25718), så vel hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C (NR16141), ud fra populationsfarmakokinetik. I begge studier var den tydelige clearance og tydelige fordelingsvolume for Pegasys relateret lineært til kropsstørrelse dvs. enten legemsoverfladeareal (NR16141) eller kropsvægt (YV25718).

Ud fra YV25718 studiet, deltog i alt 31 pædiatriske patienter i alderen 3 til 17 år med kronisk hepatitis B i PK sub-studiet og fik Pegasys ifølge dosisregimet for legemsoverfladeareal kategorien. Baseret på den populationsfarmakokinetiske model, var gennemsnitseksposeringen (AUC) under doseringsintervallet for hver legemsoverfladeareal (BSA) kategori sammenlignelig med, hvad der blev observeret hos voksne, der fik 180 mikrogram som dosering.

I studie NR16141 fik 14 børn i alderen 2 til 8 år med kronisk hepatitis C Pegasys-monoterapi med en dosis på 180 mikrogram x barnets legemsoverfladeareal/1,73 m². Den farmakokinetiske model, som blev udviklet i dette studie, viser en lineær indflydelse af legemsoverfladeareal på lægemidlets tilsyneladende clearance i det undersøgte aldersinterval. Dvs. desto lavere barnets overfladeareal er, desto lavere er lægemidlets clearance og desto højere er eksposeringen. Gennemsnitseksposering (AUC) under doseringsinterval forventes at være 25 % til 70 % højere end det observeret hos voksne, som fik 180 mikrogram som fast dosering.

Ældre

Efter en enkelt subkutan injektion af 180 mikrogram hos forsøgspersoner over 62 år var absorptionen af Pegasys forsinket, men stadig forlænget, sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (T_{max} på 115 timer versus 82 timer hos ældre over 62 år versus yngre). AUC var let forøget (1.663 versus 1.295 ng*t/ml), men peakkoncentrationerne (9,1 versus 10,3 ng/ml) var de samme hos forsøgspersoner over 62 år. Baseret på lægemiddelbelastning, farmakodynamisk respons og tolerabilitet er det ikke nødvendigt med en lavere Pegasys-dosis til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for Pegasys var ens hos raske forsøgspersoner og hos patienter med hepatitis B eller C. Der blev set sammenlignelige eksposeringer og farmakokinetiske profiler hos patienter med cirrose (Child-Pugh grad A) og patienter uden cirrose.

Administrationssted

Subkutan administration af Pegasys skal begrænses til abdomen og lår, idet omfanget af absorptionen baseret på AUC var omkring 20-30 % højere ved injektion i abdomen og lår. Eksposeringen for Pegasys var nedsat i studier, som anvendte administration af Pegasys i armen, sammenlignet med administration i abdomen eller lår.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske toksicitetsstudier med Pegasys var begrænsede af artsspecificitet for interferoner. Der er udført akutte og kroniske toksicitetsstudier på cynomolgus-aber. Resultaterne hos dyr, der fik peginterferon alfa-2a svarede til resultaterne efter interferon alfa-2a.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med Pegasys. Som for andre interferon alfa blev der hos hunaber observeret en forlængelse af menstruationscyklus efter administration af peginterferon alfa-2a. Behandling med interferon alfa-2a medførte en statistisk signifikant stigning i abortfremkaldende aktivitet hos rhesusaber. Selvom der ikke er set teratogene effekter hos afkommet ved fødslen, kan skadelige virkninger hos mennesker ikke udelukkes.

Pegasys plus ribavirin

Når Pegasys anvendtes i kombination med ribavirin, forårsagede det ingen virkninger på aber, som ikke var set efter de aktive stoffer alene. Den vigtigste behandlingsrelaterede ændring var reversibel let til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større end efter de enkelte aktive stoffer alene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Polysorbat 80
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml af opløsning til injektion i hætteglas (type I glas) med hætte (butylgummi). Foreligger i pakninger med 1 eller 4 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Opløsningen til injektion er til engangsbrug. Den skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. juni 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Pegasys findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Hver sprøjte på 0,5 ml opløsning indeholder 90 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Hver sprøjte på 0,5 ml opløsning indeholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Hver sprøjte på 0,5 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Styrken indikerer størrelsen af interferon alfa-2a delen af peginterferon alfa-2a uden hensyntagen til pegyleringen.

* Det aktive indholdsstof, peginterferon alfa-2a, er et kovalent konjugat af proteinet interferon alfa-2a produceret ved rekombinant DNA-teknologi ud fra *Escherichia coli* med bis-[monomethoxy polyethylenglycol].

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med det fra et andet pegyleret eller non-pegyleret protein i den samme terapeutiske klasse. For yderligere information se pkt. 5.1.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml indeholder 5 mg benzylalkohol.
Hver fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml indeholder 0,025 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Opløsningen er klar og farveløs til let gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Polycythaemia vera

Pegasys er indiceret som monoterapi hos voksne til behandling af polycythaemia vera.

Essentiel trombocytæmi

Pegasys er indiceret som monoterapi hos voksne til behandling af essentiel trombocytæmi.

Kronisk hepatitis B

Voksne patienter

Pegasys er indiceret til behandling af hepatitis B envelope antigen (HBeAg)-positiv og -negativ kronisk hepatitis B hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, evidens for viral replikation og forhøjet alanin aminotransferase (ALAT) eller histologisk verificeret leverinflammation (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatriske patienter 3 år og ældre

Pegasys er indiceret til behandling af HBeAg-positiv kronisk hepatitis B hos ikke-cirrotiske børn og unge i alderen 3 år og ældre med evidens på viral replikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT-niveauer. Med hensyn til beslutningen om at starte behandling hos pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1. (

Kronisk hepatitis C

Voksne patienter

Pegasys er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos patienter med kompenseret leversygdom (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotypespecifik aktivitet, se punkt 4.2 og 5.1.

Pædiatriske patienter 5 år og ældre

Pegasys er i kombination med ribavirin indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos behandlingsnaive børn og unge 5 år og ældre, som er positive for serum-HCV-RNA.

Når det besluttet at initiere behandlingen i barndommen, er det vigtigt at overveje væksthæmning forårsaget af kombinationsbehandling. Reversibiliteten af væksthæmningen er usikker. Beslutningen om behandling bør tages sag for sag (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen må kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af patienter med polycythaemia vera, essentiel trombocytæmi eller hepatitis B eller C.

Der henvises til produktresuméerne for de lægemidler, som bruges i kombination med Pegasys.

Monoterapi til behandling af hepatitis C bør kun overvejes i tilfælde af kontraindikation mod andre lægemidler.

Dosering

Polycythemia vera og essentiel trombocytæmi – voksne patienter

Dosis skal titreres individuelt med en anbefalet startdosis på 45 mikrogram subkutan én gang ugentligt. Dosis skal øges gradvist med 45 mikrogram månedligt, indtil der er opnået stabilisering af de hæmatologiske parametre. Dosis kan tilpasses og/eller administrationsintervallet forlænges, alt efter hvad der er relevant for patienten.

For polycythaemia vera defineres en stabilisering af de hæmatologiske parametre som hæmatokrit (HCT) <45 % uden flebotomi og trombocytter $\leq 400 \times 10^9/l$ og leukocytter $<10 \times 10^9/l$.

For essentiel trombocytæmi defineres stabiliseringen af de hæmatologiske parametre som trombocytter $\leq 400 \times 10^9/l$ og leukocytter $< 10 \times 10^9/l$.

Den maksimale anbefalede enkeltdosis er 180 mikrogram injiceret subkutant én gang ugentligt.

Hvis der opstår bivirkninger under behandlingen, skal den administrerede dosis reduceres eller behandlingen seponeres midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Endvidere bør behandlingen genoptages med en lavere dosis end den dosis, der forårsagede bivirkningerne (se pkt. 4.4).

Hvis der observeres en stigning i hæmatologiske parametre (HCT, trombocytter, leukocytter), skal dosis og/eller doseringsinterval tilpasses individuelt.

Kronisk hepatitis B – voksne patienter

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Pegasys til såvel HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B er 180 mikrogram én gang ugentlig i 48 uger. Se pkt. 5.1. for information om response for prædiktive værdier under behandling.

Kronisk hepatitis C – voksne patienter

Behandlingsnaive voksne patienter

Den anbefalede dosis af Pegasys er 180 mikrogram én gang ugentlig, i kombination med oral ribavirin eller som monoterapi

Den ribavirindosis, som skal anvendes i kombination med Pegasys fremgår af tabel 1. Ribavirin skal gives sammen med mad.

Behandlingsvarighed – to-stofsbehandling med Pegasys og ribavirin

Behandlingsvarigheden ved kronisk hepatitis C afhænger af viral genotype. Patienter, som er smittet med HCV-genotype 1, som har påviselig HCV-RNA ved uge 4, uanset viral belastning ved *baseline*, skal have 48 ugers behandling.

Behandling i 24 uger bør overvejes hos patienter inficeret med

- genotype 1 med lav viral belastning (≤ 800.000 IE/ml) ved *baseline* eller
- genotype 4

som bliver HCV-RNA-negative ved uge 4 og forbliver negative ved uge 24. En samlet behandlingsperiode på 24 uger kan dog være forbundet med større risiko for recidiv end en behandlingsperiode på 48 uger (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør tolerancen over for kombinationsbehandlingen samt prognostiske faktorer såsom graden af fibrose tages med i overvejelserne, når der tages beslutning om behandlingsvarighed. Det bør overvejes meget nøje at forkorte behandlingen hos følgende patienter: Patienter, der har genotype 1 og høj viral belastning ved *baseline* (> 800.000 IE/ml), og som bliver HCV-RNA-negative ved uge 4 og forbliver HCV-RNA-negative ved uge 24. Årsagen er, at der er begrænset data tilgængelige, der antyder, at forkortet behandling signifikant vil påvirke det vedvarende virologiske respons negativt.

Patienter, som er smittet med HCV-genotype 2 eller 3, og som har detekterbar HCV-RNA ved uge 4, uanset viral belastning ved *baseline*, skal have 24 ugers behandling. Behandling i kun 16 uger kan overvejes hos udvalgte patienter, som er smittet med genotype 2 eller 3 med lav viral belastning (≤ 800.000 IE/ml) ved *baseline*, og som bliver HCV-negative ved uge 4 af behandling og forbliver HCV-negative ved uge 16. En samlet 16 ugers behandlingsvarighed kan være associeret med mindre chance for respons og en større risiko for relaps end for en 24 ugers behandlingsvarighed (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør der tages hensyn til tolerancen over for kombinationsbehandlingen og tilstedeværelsen af øvrige kliniske eller prognostiske faktorer såsom graden af fibrose, hvis der overvejes afvigelser fra standard 24 ugers behandlingsvarighed. Afkortning af behandlingsvarigheden bør overvejes med yderligere forsigtighed hos patienter, som er smittet med genotype 2 eller 3 med høj viral belastning (> 800.000 IE/ml) ved *baseline*, og som bliver HCV-negative ved uge 4, da dette

kan have signifikant negativ indflydelse på det forhøjede virologiske respons (*sustained virological response*, SVR) (se tabel 1).

Data for patienter inficeret med genotype 5 og 6 er begrænset; derfor anbefales kombinationsbehandling med 1.000/1.200 mg ribavirin i 48 uger.

Tabel 1: Anbefalet dosering for kombinationsbehandling til voksne patienter med kronisk hepatitis C

Genotype	Pegasys-dosis	Ribavirin-dosis	Varighed
Genotype 1 Lav viral belastning med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 uger eller 48 uger
Genotype 1 Høj viral belastning med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 uger
Genotype 4 med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 uger eller 48 uger
Genotype 1 eller 4 uden RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 uger
Genotype 2 eller 3 uden RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uger
Genotype 2 eller 3 Lav viral belastning med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 uger ^(a) eller 24 uger
Genotype 2 eller 3 Høj viral belastning med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uger

*RVR = hurtigt virologisk respons (ikke-detekterbar HCV-RNA) ved uge 4 og ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24

**RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA-negativ) ved uge 4

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml; høj viral belastning= >800.000 IE/ml

^(a) På nuværende tidspunkt vides det ikke, om en højere dosis af ribavirin (f.eks. 1.000/1.200 mg/dag baseret på kropsvægt) resulterer i højere vedvarende virologiske responsrater (SVR) end 800 mg/dag, når behandlingen er afkortet til 16 uger.

Den endelige kliniske betydning af en kortere initial behandling på 16 uger i stedet for 24 uger er ikke kendt med hensyn til behovet for at genbehandle patienter, som ikke reagerer på behandling, og patienter, som recidiverer.

Den anbefalede varighed for monoterapi med Pegasys er 48 uger.

Behandlingserfarne voksne patienter

Den anbefalede dosis af Pegasys i kombination med ribavirin er 180 mikrogram én gang om ugen ved subkutan administration. For patienter <75 kg og ≥75 kg bør der uanset genotype administreres henholdsvis 1.000 mg og 1.200 mg af ribavirin daglig.

Patienter, som har detekterbar virus ved uge 12, bør stoppe behandlingen. Den anbefalede totale behandlingsvarighed er 48 uger. Hvis det overvejes at behandle patienter, som er inficeret med virus-genotype 1, og som ikke har reageret på tidligere behandling med peginterferon og ribavirin, er den anbefalede totale behandlingsvarighed 72 uger (se pkt. 5.1).

Hiv-HCV-co-infektion hos voksne patienter

Den anbefalede dosering af Pegasys, alene eller i kombination med ribavirin, er 180 mikrogram subkutan én gang ugentlig i 48 uger. Til patienter, som er <75 kg eller ≥75 kg og inficeret med HCV-genotype 1, bør der administreres henholdsvis 1.000 mg ribavirin daglig eller 1.200 mg ribavirin daglig. Patienter, som er inficeret med andre HCV-genotyper end HCV-genotype 1, bør få 800 mg ribavirin daglig. En behandlingsvarighed under 48 uger er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Behandlingsvarighed, når Pegasys gives i kombination med andre lægemidler

Der henvises til produktresuméerne for de lægemidler, som bruges i kombination med Pegasys.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved Pegasys og ribavirin to-stofsbehandling – behandlingsnaive patienter

Tidligt virologisk respons ved uge 12, defineret som et 2 log viralt fald eller ikke-detekterbare koncentrationer af HCV-RNA har vist sig at være prædiktivt for vedvarende respons (se tabel 2 og 14).

Tabel 2: Prædiktiv værdi ved uge 12 for det virologiske respons under kombinationsbehandling med Pegasys efter den anbefalede dosis hos voksne patienter med kronisk hepatitis C

Genotype	Negativ			Positiv		
	Intet respons ved uge 12	Intet vedvarende respons	Prædiktiv værdi	Respons ved uge 12	Vedvarende respons	Prædiktiv værdi
Genotype 1 (N=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotype 2 og 3 (N=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Den negativ prædiktive værdi for vedvarende respons hos patienter behandlet med Pegasys monoterapi var 98 %.

Der er set en tilsvarende negativ prædiktiv værdi hos hiv-HCV-co-inficerede patienter i behandling med henholdsvis Pegasys monoterapi eller i kombination med ribavirin (100 % (130/130) eller 98 % (83/85). Der blev set positive prædiktive værdier på 45 % (50/110) og 70 % (59/84) hos hhv. genotype 1 og genotype 2/3 hiv-HCV-co-inficerede patienter i kombinationsbehandling.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved Pegasys og ribavirin to-stofsbehandling – behandlingserfarne patienter

Viral suppression ved uge 12 (ikke-detekterbar HCV-RNA defineret som <50 IE/ml) har vist sig at være prædiktiv for vedvarende virologisk respons hos ikke-responderende patienter genbehandlet i 48 eller 72 uger. Sandsynligheden for ikke at opnå et vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ugers behandling, hvis viral suppression ikke var opnået ved uge 12, var henholdsvis 96 % (363/380) og 96 % (324/339). Sandsynligheden for at opnå et vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ugers behandling, hvis viral suppression var opnået ved uge 12, var henholdsvis 35 % (20/57) og 57 % (57/100).

Justering af dosis på grund af bivirkninger hos voksne patienter

Generelt

Når dosisjustering er påkrævet på grund af moderate til svære bivirkninger (kliniske og/eller laboratoriemæssige) er en initial dosisreduktion til 135 mikrogram almindeligvis tilstrækkelig for voksne patienter. I nogle tilfælde er det nødvendigt at nedsætte dosis til 90 eller 45 mikrogram. Det kan overvejes at sætte dosis op til den oprindelige dosis, når bivirkningerne forsvinder (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hæmatologiske bivirkninger (se også tabel 3)

Det anbefales at nedsætte dosis hos voksne, hvis det absolutte neutrofilocyttal (ANC) er 500 til <750 celler/mm³. Hos patienter med et ANC <500 celler/mm³ skal behandlingen afbrydes, indtil det absolutte neutrofilocyttal er >1.000 celler/mm³. Behandlingen bør da genoptages med 90 mikrogram Pegasys, og neutrofilocyttallet skal kontrolleres.

Det anbefales at nedsætte dosis til 90 mikrogram, hvis trombocytallet er 25.000 til <50.000 celler/mm³. Det anbefales at afbryde behandlingen, hvis trombocytallet falder til <25.000 celler/mm³.

Til behandling af anæmi, som viser sig under behandlingen hos voksne, gælder følgende specifikke rekommendationer: Hvis et af følgende indtræffer skal ribavirindosis reduceres til 600 mg/dag (200 mg om morgenen og 400 mg om aftenen): (1) hæmoglobin falder til <10 g/dl og ≥8,5 g/dl hos en

patient uden signifikant kardiovaskulær sygdom eller (2) hæmoglobin falder med ≥ 2 g/dl under en 4-ugers behandling hos en patient med stabil kardiovaskulær sygdom. Det anbefales ikke at vende tilbage til normal dosering. Ribavirin skal seponeres, hvis et af følgende indtræffer: (1) hæmoglobin falder til $< 8,5$ g/dl hos en patient uden signifikant kardiovaskulær sygdom eller (2) hæmoglobin holder sig på < 12 g/dl hos en patient med stabil kardiovaskulær sygdom til trods for, at dosis har været reduceret i 4 uger. Hvis abnormiteten reverterer, kan behandlingen med ribavirin genoptages med en dosis på 600 mg daglig, og dosis kan yderligere øges til 800 mg daglig iht. et lægeligt skøn. Det anbefales dog ikke at vende tilbage til den oprindelige dosis.

Tabel 3: Dosisjustering for bivirkninger hos voksne patienter (se endvidere teksten ovenfor for yderligere vejledning)

	Reducer ribavirin til 600 mg	Stop behandlingen med ribavirin	Reducer Pegasys til 135/90/45 mikrogram	Stop behandlingen med Pegasys	Stop kombinations- behandlingen
Absolut neutrofilocytal			500 til < 750 celler/mm ³	< 500 celler/mm ³	
Trombocytal			25.000 til < 50.000 celler/mm ³		< 25.000 celler/mm ³
Hæmoglobin - ingen hjertesygdom	< 10 g/dl og $\geq 8,5$ g/dl	$< 8,5$ g/dl			
Hæmoglobin - stabil hjertesygdom	fald på ≥ 2 g/dl i løbet af 4 uger	< 12 g/dl trods 4 ugers behandling med nedsat dosis			

Hvis der indtræffer intolerans overfor ribavirin, fortsættes behandlingen med Pegasys monoterapi.

Leverfunktion

Svingninger i abnorme leverfunktionstests er almindelige hos patienter med kronisk hepatitis C. Der er set stigninger af ALAT i forhold til *baseline* hos patienter, som er behandlet med Pegasys, inklusive patienter med virologisk respons.

I de kliniske studier med kronisk hepatitis C hos voksne patienter blev der hos 8 af 451 patienter, som fik kombinationsbehandling, set enkeltstående stigninger i ALAT ($\geq 10 \times$ øvre referencegrænse eller $\geq 2 \times$ *baseline* hos patienter med *baseline*-ALAT $\geq 10 \times$ øvre referencegrænse), som normaliseredes uden justering af dosis. Hvis ALAT-forhøjelserne progredierer eller persisterer, skal dosis initialt nedsættes til 135 mikrogram. Hvis ALAT-værdierne progredierer, trods dosisreduktion, eller ledsages af forhøjet bilirubin eller tegn på leverdekompensation, skal behandlingen afbrydes (se pkt. 4.4).

Hos patienter med kronisk hepatitis B er forbigående store stigninger i ALAT, som nogle gange er mere end $10 \times$ over øvre referencegrænse, ikke ualmindelige. De kan afspejle immunclearance. Hvis stigningerne overstiger $10 \times$ øvre referencegrænse, bør behandlingen normalt ikke påbegyndes. Hvis disse store stigninger i ALAT forekommer, skal det overvejes at fortsætte behandlingen med hyppigere kontrol af leverfunktionen. Hvis dosis af Pegasys reduceres eller seponeres, kan behandlingen genoptages, når stigningen er forsvundet (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitis B og C – pædiatriske patienter

Pegasys er kontraindiceret hos nyfødte og små børn op til 3 år på grund af hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter, som starter behandling før deres 18 års fødselsdag, bør fortsætte med pædiatrisk dosering indtil behandlingen afsluttes.

Doseringen af Pegasys i pædiatriske patienter er baseret på legemsoverfladeareal (BSA). For at beregne BSA anbefales det at bruge Mosteller-formlen:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Højde (cm) \times vægt (kg)}{3600}\right)}$$

Den anbefalede behandlingsvarighed er 48 uger for patienter med kronisk hepatitis B.

Inden behandling af kronisk hepatitis B påbegyndes, skal vedvarende forhøjede serum ALAT-niveauer være dokumenteret. Responsraten var lavere hos patienter uden eller med minimal stigning i ALAT-niveau ved *baseline* (se pkt. 5.1).

Varigheden af behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C afhænger af viral genotype. Patienter inficeret med viral genotype 2 eller 3 skal behandles i 24 uger, mens patienter inficeret med andre genotyper skal behandles i 48 uger.

Behandlingen skal seponeres hos patienter, som stadig har detekterbare niveauer af HCV-RNA på trods af en initial 24 ugers behandling, idet det ikke er sandsynligt, at disse patienter vil opnå et vedvarende virologisk respons med fortsat behandling.

For børn og unge i alderen 3 til 17 år med kronisk hepatitis B, og med et legemsoverfladeareal (BSA) større end 0,54 m² og for børn og unge i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitis C og med et legemsoverfladeareal større end 0,71 m², er de anbefalede doser for Pegasys angivet i tabel 4.

Tabel 4: Anbefalinger for dosering af Pegasys til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B og kronisk hepatitis C

Interval for legemsoverfladeareal (m ²)		Ugentlig dosis (mikrogram)
Kronisk hepatitis C	Kronisk hepatitis B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Baseret på toksiciteter, kan der for pædiatriske patienter foretages op til 3. niveau dosisændringer før dosisafbrydelse eller seponering overvejes (se tabel 5).

Tabel 5: Anbefalinger for dosisændringer af Pegasys til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C

Startdosis (mikrogram)	1. niveau reduktion (mikrogram)	2. niveau reduktion (mikrogram)	3. niveau reduktion (mikrogram)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Anbefalinger til dosisændringer af Pegasys for pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B og kronisk hepatitis C, baseret på toksicitet, er vist i tabel 6.

Tabel 6: Anbefalinger for dosisændringer af Pegasys for toksiciteter til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C

Toksicitet	Dosisjustering af Pegasys
Neutropeni	500 til <750 celler/mm ³ : øjeblikkelig 1. niveau justering. 250 til <500 celler/mm ³ : afbryd dosering indtil ≥1.000 celler/mm ³ , derefter fortsæt dosering med 2. niveau justering og monitorer. <250 celler/mm ³ (eller febril neutropeni): seponer behandling.
Trombocytopeni	Blodplader 25.000 til <50.000 celler/mm ³ : 2. niveau justering. Blodplader <25.000 celler/mm ³ : seponer behandling.
Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT)	For vedvarende eller øgede stigninger ≥5 men <10 x øvre referencegrænse: reducer dosis med 1. niveau justering og monitorer ALAT-værdier ugentligt for at sikre at de er stabile eller faldende. For vedvarende ALAT-værdier ≥ 10 x øvre referencegrænse: seponer behandling.

Dosisjustering hos pædiatriske patienter – kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin

Den anbefalede dosis af ribavirin til børn og unge fra 5 til 17 år med kronisk hepatitis C baseres på patientens kropsvægt med en måldosis på 15 mg/kg/dag fordelt på to daglige doser. Tabel 7 viser et doseringsskema til børn og unge, der vejer mindst 23 kg, hvor 200 mg ribavirin tabletter anvendes. Patienter og plejepersonale må ikke forsøge at dele 200 mg tabletterne.

Tabel 7: Anbefalinger for dosering af ribavirin til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C fra 5 til 17 år

Kropsvægt kg (lbs)	Daglig dosis af ribavirin (Ca. 15 mg/kg/dag)	Antal ribavirin tabletter
23-33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
34-46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
47-59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
60-74 (132-163)	1.000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter om morgenen. 3 x 200 mg tabletter om aftenen.
≥75 (>165)	1.200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter om morgenen. 3 x 200 mg tabletter om aftenen.

Det er vigtigt at understrege, at ribavirin aldrig bør gives som monoterapi. Medmindre andet er opgivet, bør håndteringen af øvrig toksicitet følge anbefalingerne for voksne.

Hos pædiatriske patienter vil toksicitet forbundet med ribavirinbehandling, såsom anæmi, som viser sig under behandlingen, blive håndteret med reduktion af den fulde dosis. Dosisreduktion er opgivet i tabel 8.

Tabel 8: Anbefalede dosisjusteringer for ribavirin hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C

Fuld dosis (Ca. 15 mg/kg/dag)	Et trins dosisjustering (Ca. 7,5 mg/kg/dag)	Antal ribavirin tabletter
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen.
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 1 x 200 mg tablet om aftenen.
1.000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.
1.200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet om morgenen. 2 x 200 mg tabletter om aftenen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere den anbefalede dosis for PEG-IFN- α -2a, når der påbegyndes Pegasysbehandling af ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom anbefales nedsat dosis på 135 mikrogram én gang ugentlig (se pkt. 5.2). Uanset initialdosis eller den nedsatte nyrefunktions sværhedsgrad skal patienterne monitoreres, og der skal foretages passende reduktion af Pegasys-dosis under behandlingen, hvis der kommer bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Det er vist, at Pegasys er effektivt og sikkert hos patienter med kompenseret cirrose (f.eks. Child-Pugh A). Ingen dosisjustering af PEG-IFN- α -2a er nødvendig for voksne patienter med let nedsat leverfunktion. Pegasys er ikke undersøgt hos patienter med dekompenaseret cirrose (f.eks. Child Pugh B/C eller blødende øsofagusvaricer), og det er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Child-Pugh-klassifikationen inddeler patienterne i gruppe A, B og C eller ”let”, ”moderat” og ”svær” svarende til henholdsvis score 5-6, 7-9 og 10-15.

Modificeret vurdering

Vurdering	Grad af abnormitet	Score
Encefalopati	Ingen,	1
	grad 1-2,	2
	grad 3-4*	3
Ascites	Ingen,	1
	let,	2
	moderat	3
S-bilirubin (mg/dl)	<2,	1
	2,0-3,	2
	>3	3
SI- enheder = $\mu\text{mol/l}$	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-albumin (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8,	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*graduering iht. til Trey, Burns og Saunders (1966)

Pædiatrisk population (myeloproliferative neoplasmer)

Pegasys er kontraindiceret til nyfødte og små børn op til 3 år på grund af hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Sikkerhed og virkning for Pegasys hos børn og unge med myeloproliferative neoplasmer er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der er begrænset erfaring med Pegasys til behandling af pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C i alderen 3 til 5 år, eller som har en tidligere fejlslagen behandling. Der er ingen data tilgængelig hos pædiatriske patienter co-inficeret med HCV/hiv eller med nedsat nyrefunktion.

Administration

Pegasys administreres subkutant i abdomen eller i et lår. Eksposering af Pegasys var nedsat i studier, som anvendte administration af Pegasys i armen (se pkt. 5.2).

Pegasys er designet til at administreres af patienten eller af plejepersonalet. Hver injektionssprøjte må kun anvendes til en person og er til engangsbrug.

Det anbefales at oplære personer, som administrerer dette lægemiddel og ikke er sundhedsprofessionelle, hensigtsmæssigt. Vejledningen "Hvordan foretages injektion af Pegasys", som findes i pakningen, skal nøje følges af patienten.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor det aktive stof, overfor interferon alfa eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
- Tidligere eller aktuelle autoimmune sygdomme
- Eksisterende thyreoideasygdom, medmindre den kan kontrolleres med konventionel behandling
- Svær hepatisk dysfunktion eller dekomenseret levercirrose
- Anamnese med præ-eksisterende svær hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom i de forudgående seks måneder (se pkt. 4.4)
- Hiv-HCV-patienter med cirrose og en Child-Pugh-score ≥ 6 , undtagen hvis det udelukkende skyldes indirekte hyperbilirubinæmi forårsaget af lægemidler, såsom atazanavir og indinavir
- Kombination med telbivudin (se pkt. 4.5).

- Nyfødte og børn op til 3 år, på grund af hjælpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4 for benzylalkohol)
- Pædiatriske patienter, som har eller tidligere har haft en svær psykiatrisk tilstand især svær depression, suicidale tanker eller selvmordsforsøg.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatri og centralnervesystemet (CNS): Der er set svære symptomer fra centralnervesystemet, specielt depression, suicidale tanker og suicidalforsøg, hos nogle patienter, som er i behandling med Pegasys, og selv efter behandlingen er stoppet, hovedsageligt under den 6-måneders follow-up periode. Andre symptomer fra centralnervesystemet omfattende aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre såsom drabstanke), bipolære affektive sindslidelser, mani, konfusion og psykiske ændringer er observeret ved interferon alfa. Alle patienter skal monitoreres nøje for tegn eller symptomer på psykiatriske sygdomme. Hvis symptomer på psykiatriske sygdomme forekommer, skal den potentielle alvorlighed af disse bivirkninger vurderes af lægen og behovet for tilstrækkelig medicinsk behandling skal overvejes. Hvis de psykiatriske symptomer varer ved eller forværres eller suicidale tanker er konstateret anbefales det, at behandlingen med Pegasys stoppes, og patienten kontrolleres med psykiatrisk behandling som nødvendigt.

Patienter med eksisterende eller svære psykiatriske sygdomme i anamnesen: Hvis behandling med Pegasys er vurderet at være nødvendig hos patienter, som har eller tidligere har haft svære psykiatriske lidelser, bør behandlingen kun påbegyndes, når den psykiatriske lidelse er individuelt diagnosticeret og behandlet på passende måde.

Brug af Pegasys hos børn og unge, som har eller tidligere har haft en svær psykiatrisk tilstand er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter, der bruger/misbruger stoffer:

HCV-inficerede patienter, der samtidigt har et stofmisbrug (alkohol, cannabis, osv.), har en øget risiko for at udvikle psykiatriske sygdomme eller forværring af allerede eksisterende psykiatriske sygdomme under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes at være nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af psykiatriske co-morbiditeter og muligheden for brug af andre stoffer nøje vurderes og være håndteret i tilstrækkelig grad før behandlingen påbegyndes. Om nødvendigt skal en tværfaglig tilgang overvejes, herunder om en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist skal bedømme, behandle og følge patienten. Patienterne bør følges tæt under behandlingen og selv efter behandlingsophør. Tidlig indgriben ved genopståen eller udvikling af psykiatriske sygdomme og ved brug af stoffer anbefales.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Under Pegasys- +/- ribavirin-behandling i op til 48 uger var vægttab og væksthæmning almindeligt hos patienter mellem 3 og 17 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Den forventede behandlingsfordel bør i hvert enkelt tilfælde opvejes nøje imod de sikkerhedsmæssige fund, der er observeret hos børn og unge i de kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1). Det er vigtigt at tage hensyn til, at behandling med Pegasys +/- ribavirin inducerede en væksthæmning under behandling, hvoraf reversibiliteten er usikker.

Risikoen for væksthæmning skal vejes op imod barnets sygdomskaraktistika, såsom evidens for sygdomsprogression (især fibrose), co-morbiditeter, som kan påvirke sygdomsprogression negativt (såsom hiv-co-infektion), såvel som prognostiske faktorer på responset (for HBV-infektion primært HBV genotype og ALAT-niveauer; for HCV-infektion primært HCV genotype og HCV-RNA-niveauer) (se pkt. 5.1).

Når som helst det er muligt, bør barnet behandles efter vækstsputten i puberteten, for at nedsætte risikoen for væksthæmning. Der foreligger ingen data om langtidsvirkning på seksuel modning.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Laboratorieundersøgelser før og under behandlingen

Før behandlingen med Pegasys påbegyndes, anbefales det at foretage hæmatologiske og biokemiske laboratorieundersøgelser på alle patienter.

Følgende værdier kan anses som baselineværdier ved påbegyndelsen af behandlingen:

- Trombocytal ≥ 90.000 celler/mm³
- Absolut neutrofilocytal (ANC) ≥ 1.500 celler/mm³
- Adækvat kontrolleret thyreoideafunktion (TSH og T₄)

Efter påbegyndelse af behandlingen skal der tages hæmatologiske prøver efter 2 og 4 uger og biokemiske prøver efter 4 uger. Yderligere prøver skal tages periodisk under behandlingen (inklusive glukosemonitorering).

I de kliniske studier blev behandlingen med Pegasys ledsaget af et fald i både leukocytallet (WBC) og i det absolutte neutrofilocytal (ANC), begyndende sædvanligvis indenfor de første to uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Efter 8 ugers behandling var yderligere fald sjældent. I de kliniske studier med Pegasys var faldet i ANC reversibelt efter dosisreduktion eller ophør af behandlingen (se pkt. 4.2), opnåede normale værdier efter 8 uger hos hovedparten af patienterne og vendte tilbage til *baseline* hos alle patienter efter 16 uger.

Behandling med Pegasys var ledsaget af et fald i trombocytallet, som vendte tilbage til niveauet før behandlingen i observationsperioden efter behandlingen (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt med modifikation af dosis (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier om kombineret behandling af Pegasys med ribavirin er der set anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl) hos op til 15 % af patienterne med kronisk hepatitis C. Hyppigheden afhænger af behandlingsvarigheden og ribavirindosis. (Se 4.8). Risikoen for at udvikle anæmi er højere hos de kvindelige patienter.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Pegasys kombineres med andre potentielt myelosuppressive stoffer.

Pancytopeni og knoglemarvssuppression er blevet rapporteret i litteraturen til at indtræde inden for 3 til 7 uger efter administrationen af peginterferon og ribavirin samtidig med azathioprin. Denne myelotoksicitet var reversibel inden for 4 til 6 uger efter ophør af HCV-antiviral-behandling sammen med azathioprin og opstod ikke igen ved genoptagelse af behandlingerne hver for sig (se pkt. 4.5).

Brugen af Pegasys og ribavirin i kombinationsbehandling hos kroniske hepatitis C-patienter, hvor tidligere behandling har svigtet, er ikke blevet undersøgt tilstrækkeligt hos patienter, som har afbrudt tidligere behandling på grund af hæmatologiske bivirkninger. Læger, som overvejer behandling af disse patienter, bør omhyggeligt overveje risici versus fordele ved genbehandling.

Det endokrine system

Abnorm thyreoideafunktion eller forværring af thyreoideasygdomme er rapporteret efter anvendelse af interferon alfa, inklusive Pegasys. Før Pegasysbehandlingen påbegyndes, skal niveauet af TSH og T₄ undersøges. Behandlingen med Pegasys kan påbegyndes/fortsættes, hvis TSH-niveauet kan holdes normalt med medicin. TSH-niveauet skal kontrolleres under behandlingen, hvis en patient får kliniske symptomer på en mulig dysfunktion af thyroidea (se pkt. 4.8). Hypoglykæmi, hyperglykæmi og diabetes mellitus er observeret med Pegasys (se pkt. 4.8). Patienter med disse tilstande, som ikke effektivt kan kontrolleres med medicinering, bør ikke påbegynde Pegasys monoterapi eller Pegasys/ribavirin kombinationsbehandling. Patienter, der udvikler disse tilstande under behandlingen,

og som ikke kan kontrolleres med medicinering, bør afbryde behandlingen med Pegasys eller Pegasys/ribavirin (se pkt. 4.3).

Det kardiovaskulære system

Behandling med interferon alfa, inklusive Pegasys, er blevet sat i forbindelse med hypertension, supraventrikulære arytmier, kongestiv hjertesygdom, bryst smerter og myokardieinfarkt. Det anbefales, at patienter med hjerteabnormiteter får taget elektrokardiogram før behandlingen med Pegasys påbegyndes. Hvis der indtræffer forværringer af den kardiovaskulære status, skal behandlingen afbrydes midlertidigt eller helt stoppes. Hos patienter med kardiovaskulær sygdom, kan anæmi nødvendiggøre dosisreduktion eller afbrydelse af behandling med ribavirin (se pkt. 4.2).

Leverfunktion

Behandlingen med Pegasys skal stoppes hos patienter, som får tegn på leverdekompensation under behandlingen. Der er set stigninger af ALAT, i forhold til *baseline*, hos patienter, som behandles med Pegasys, inklusive kronisk hepatitis C/B-patienter med viralt respons. Leverenzymen og leverfunktion skal kontrolleres regelmæssigt hos patienter i langvarig behandling med Pegasys. Hvis stigningerne af ALAT fortsat øges og er klinisk signifikante, trods reduktion af dosis, eller ledsages af stigninger i bilirubin, skal behandlingen stoppes (se pkt. 4.2 og 4.8).

I modsætning til patienter med kronisk hepatitis C er eksacerbationer under behandlingen ikke ualmindelige hos patienter med kronisk hepatitis B, og de er karakteriserede ved forbigående og potentielt signifikante stigninger i serum-ALAT. I de kliniske studier med Pegasys ved HBV har markante aminotransferasestigninger været ledsaget af lette ændringer i andre mål for leverfunktionen og uden evidens for hepatisk dekomposition. I ca. halvdelen af de tilfælde, hvor stigningen oversteg 10 gange øvre referencegrænse, blev Pegasys-dosis reduceret eller seponeret, indtil aminotransferasestigningerne var forsvundet, hvorimod behandlingen fortsatte uændret i de resterende tilfælde. I alle tilfælde anbefaledes hyppigere kontrol af leverfunktionen.

Overfølsomhed

Der er kun sjældent observeret alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. urticaria, angioødem, bronkokonstriktion og anafylaksi) under behandling med interferon alfa. Hvis det sker, skal behandlingen afbrydes, og der skal straks påbegyndes passende medicinsk behandling. Forbigående udslæt kræver ikke afbrydelse af behandlingen.

Autoimmune sygdomme

Der er rapporteret om udvikling af autoantistoffer og autoimmunsygdomme under behandling med interferon alfa. Patienter, som er prædisponeret til udvikling af autoimmune forstyrrelser kan have forøget risiko. Patienter med tegn og symptomer som svarer til autoimmune lidelser skal undersøges omhyggeligt, og fordele og ulemper ved fortsat behandling skal genvurderes (se også *Det endokrine system* i pkt. 4.4 og 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, som har været behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk sygdom, som påvirker øjnene, det auditive system, meninges og huden. Hvis der er mistanke om VKH-syndrom, skal antiviral behandling seponeres, og kortikosteroidbehandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Feber/infektioner

Medens feber kan være en del af det influenzalignede syndrom, som ofte rapporteres under behandling med interferon, skal andre årsager til vedvarende feber udelukkes, specielt alvorlige infektioner (bakterielle, virale og fungale), især hos patienter med neutropeni. Der er blevet rapporteret alvorlige infektioner (bakterielle, virale og fungale) og sepsis under behandlingen med interferon alfa herunder

Pegasys. En passende anti-infektøs behandling bør påbegyndes øjeblikkeligt, og det bør overvejes at afbryde behandlingen.

Øjenforandringer

I sjældne tilfælde er der efter behandling med Pegasys rapporteret om retinopati, inklusive retinal hæmoragi, ekssudater, papilødem, optisk neuropati og obstruktion af arterier og vener i retina, som kan medføre synstab. Alle patienter skal have foretaget en øjenundersøgelse inden start af behandling. Alle patienter, som klager over nedsat syn eller tab af syn, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Voksne og pædiatriske patienter, som allerede har øjensygdomme (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati), skal have foretaget periodiske øjenundersøgelser under behandlingen med Pegasys. Behandlingen med Pegasys skal afbrydes hos patienter, som udvikler øjensygdomme eller forværring af øjensygdomme.

Lungeforandringer

Under behandling med Pegasys er der rapporteret om lugesymptomer, inklusive dyspnø, lungeinfiltrater, pneumoni og pneumonitis. Hvis der er tegn på persisterende eller uforklarlige lungeinfiltrater eller påvirkning af lungefunktionen, skal behandlingen stoppes.

Sygdomme i huden

Anvendelse af interferon alfa er blevet ledsaget af eksacerbation eller provokation af psoriasis og sarcoidosis. Pegasys skal anvendes med forsigtighed hos patienter med psoriasis, og hvis der forekommer udbrud eller forværring af psoriasislæsioner, skal det overvejes at stoppe behandlingen.

Transplantation

Sikkerhed og virkning af behandling med Pegasys og ribavirin er ikke dokumenteret hos patienter, som har fået foretaget levertransplantation og andre transplantationer. Afstødning af lever- og nyretransplantater er blevet rapporteret ved behandling med Pegasys alene eller i kombination med ribavirin.

Hiv-HCV-co-infektion

Der henvises til produktresuméerne for de retrovirale lægemidler, som skal gives samtidig med HCV-behandling vedrørende opmærksomhed på og håndtering af toksicitet specifikt for hvert produkt samt for potentielt overlap af toksicitet med Pegasys med eller uden ribavirin. I studie NR15961 var incidensen af pankreatitis og/eller lactacidosis 3 % (12/398) hos patienter, der samtidig blev behandlet med stavudin og interferon med eller uden ribavirin.

Patienter, som også er smittet med hiv, og som får højaktiv, antiretroviral behandling (HAART), kan have en øget risiko for at udvikle lactacidosis. Der skal derfor iagttages forsigtighed, når Pegasys og ribavirin gives som adjuvans til HAART-behandling (se produktresuméet for ribavirin).

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrose, som får HAART kan have en øget risiko for at udvikle hepatisk dekomensation og mulig død, hvis de behandles med ribavirin i kombination med interferoner, inklusiv Pegasys. *Baseline*-variabler hos co-inficerede cirrotiske patienter, som kan være relateret til hepatisk dekomensation, omfatter: Forhøjet serum-bilirubin, nedsat hæmoglobin, forhøjet basisk fosfatase eller nedsat trombocytaltal samt behandling med didanosin (ddI).

Kombinationsterapi med ribavirin og zidovudin anbefales ikke, idet der er en forhøjet risiko for udvikling af anæmi (se pkt. 4.5).

Under behandlingen skal co-inficerede patienter monitoreres tæt for symptomer på hepatisk dekomensation (inkl. ascites, encefalopati, variceal blødning, nedsat hepatisk syntetisk funktion f.eks. Child-Pugh-score på 7 eller derover). Child-Pugh-score kan blive påvirket af faktorer relateret til

behandling (dvs. indirekte hyperbilirubinæmi, formindsket albumin) og kan ikke nødvendigvis tilskrives den hepatiske dekomensation. Behandling med Pegasys bør afbrydes øjeblikkeligt hos patienter med hepatisk dekomensation.

Hos patienter, der er co-inficeret med hiv-HCV, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata tilgængelige hos patienter med CD4-tal mindre end 200 celler/ μ l. Der bør derfor udvises forsigtighed i behandling af patienter med lavt CD4-tal.

Dentale og parodontale lidelser

Der er blevet rapporteret dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, hos patienter, der får kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin. Under langtidsbehandling med kombinationen af Pegasys og ribavirin kan mundtørhed endvidere have en skadelig effekt på tænder og de mukøse membraner i munden. Patienter bør børste deres tænder grundigt 2 gange om dagen og gennemgå regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan endvidere opleve opkastning. Hvis dette sker, bør de rådes til at skylle munden grundigt efterfølgende.

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner. Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrome"). Må ikke gives til præmature og nyfødte børn. Kan forårsage toksiske og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Administration af 180 mikrogram Pegasys én gang ugentlig i 4 uger til raske mænd havde ingen effekt på farmakokinetikken af mephenytoin, dapson, debrisoquin og tolbutamid. Det tyder på, at Pegasys ingen effekt har på *in vivo* metabolisk aktivitet af cytokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 isoenzymer.

I det samme studie blev der set en 25 % stigning i AUC for theophyllin (markør for cytokrom P450 1A2 aktivitet), hvilket viser, at Pegasys er en hæmmer af cytokrom P450 1A2 aktivitet. Hos patienter, som samtidigt tager theophyllin og Pegasys, skal serumkoncentrationerne af theophyllin kontrolleres, og theophyllindosis skal justeres. Interaktionen mellem theophyllin og Pegasys er sandsynligvis maksimal efter mere end 4 ugers behandling med Pegasys.

HCV-monoinficerede patienter og HBV-monoinficerede patienter

I et farmakokinetisk studie fik 24 HCV-patienter methadon-vedligeholdelsesbehandling (mediandosis 95 mg; interval 30 mg til 150 mg) samtidig med Pegasys 180 mikrogram subkutan én gang om ugen i 4 uger. Dette var forbundet med gennemsnitlige methadonkoncentrationer, der lå 10 % til 15 % højere end ved *baseline*. Den kliniske betydning af denne observation er ukendt. Patienterne bør alligevel kontrolleres for tegn og symptomer på methadontoksicitet. Specielt hos patienter, der får en høj methadondosis, bør risikoen for forlængelse af QTc-intervallet tages i betragtning.

Ribavirin kan muligvis påvirke metabolismen af azathioprin ved at have en inhibitorisk virkning på inosin-monofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthio-

inosin-monofosfat (6-MTIMP), som har været forbundet med myelotoksicitet hos patienter behandlet med azathioprin. Brug af peginterferon alfa-2a og ribavirin sammen med azathioprin bør undgås. I individuelle tilfælde, hvor fordelene ved administrationen af ribavirin sammen med azathioprin opvejer den potentielle risiko, anbefales tæt hæmatologisk monitorering ved samtidig brug af azathioprin for at identificere tegn på myelotoksicitet. Ved tegn på myelotoksicitet bør behandlingen med disse lægemidler afbrydes (se pkt. 4.4).

Resultater fra farmakokinetiske substudier fra pivotale fase III-studier viste ingen farmakokinetisk interaktion mellem lamivudin og Pegasys hos HBV-patienter eller mellem Pegasys og ribavirin hos HCV-patienter.

Et klinisk studie, som undersøgte kombinationen af 600 mg telbivudin dagligt og 180 mikrogram pegyleret interferon alfa-2a subkutant én gang ugentligt for behandling af HBV, indikerede, at kombinationen er forbundet med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen herfor er ukendt, og kombinationsbehandling med telbivudin og andre interferoner (pegyleret eller standard) kan derfor også indebære en øget risiko. Ydermere er fordelene ved kombination af telbivudin og interferon alfa (pegyleret eller standard) ikke fastslået på nuværende tidspunkt. Kombinationen af Pegasys og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Der kunne ikke påvises nogen lægemiddelinteraktion hos 47 hiv-HCV-co-inficerede patienter, som fuldførte et 12 ugers farmakokinetisk delstudie med henblik på at undersøge ribavirins effekt på den intracellulære phosphorylering af visse reverse nukleotid transkriptasehæmmere (lamivudin og zidovudin eller stavudin). Sikkerhedsgrænserne var imidlertid relativt brede på grund af den store variation. Plasmakonzentrationen af ribavirin synes ikke at påvirkes af samtidig administration af reverse nukleotid transkriptasehæmmere (NRTIs).

Samtidig administration af ribavirin og didanosin anbefales ikke. Eksponeringen af didanosin eller dets aktive metabolit (dideoxiadenosin 5'-triphosphat) øges *in vitro*, når didanosin administreres sammen med ribavirin. Der er rapporteret om fatal leversvigt samt perifer neuropati, pancreatitis og symptomatisk hyperlaktæmi/mælkesyreacidose under anvendelse af ribavirin.

Forværring af anæmi pga. ribavirin er rapporteret, når zidovudin anvendes som del af hiv-behandling, dog er den eksakte mekanisme stadig ikke belyst. Kombinationsbehandling med ribavirin og zidovudin anbefales ikke, idet der er en forhøjet risiko for udvikling af anæmi (se pkt. 4.4). Hvis anæmi allerede er fastslået, bør det overvejes, om zidovudin i et antiretroviralt behandlingsregime bør erstattes. Dette vil specielt være vigtigt for patienter med en kendt historie for zidovudin induceret anæmi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om brugen af peginterferon alfa-2a til gravide kvinder. I dyreforsøg med interferon alfa-2a er der set reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), og den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Pegasys må kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle gavnlige effekt berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om peginterferon alfa-2a/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos børn, som ammes, skal amning afbrydes før behandlingen påbegyndes.

Fertilitet

Der er ingen data om peginterferon alfa-2as virkning på kvinders fertilitet. Med peginterferon alfa-2a er der set en forlængelse af hunabers menstruationscyklus (se pkt. 5.3).

Anvendelse med ribavirin

Der er vist signifikant teratogen og/eller embryocid effekt hos alle dyrearter, som har været eksponeret for ribavirin. Behandling med ribavirin er kontraindiceret til gravide kvinder. Der skal iagttages yderste påpasselighed for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos partnerne til mandlige patienter, som tager Pegasys i kombination med ribavirin. Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 4 måneder efter, behandlingen er ophørt. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 7 måneder efter, behandlingen er ophørt. Der henvises til produktresuméet for ribavirin.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pegasys påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som udvikler svimmelhed, konfusion, søvnighed eller træthed, skal advares om ikke at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi

Resultater fra kliniske studier og retrospektive analyser hos patienter med polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi viste ingen yderligere bivirkninger end dem, der er observeret hos patienter med kronisk hepatitis B/C, og som anført i tabel 9.

De hyppigste bivirkninger er influenzalignende symptomer, reaktioner på injektionsstedet, perifere sensoriske neuropatier, synsforstyrrelser, grad 1/2-depression, leukopeni, stigninger i hepatiske ASAT-transaminaser, hypertension, træthed, lymfopeni, anæmi og lymfocytopeni, diarré, kvalme, hovedpine, muskuloskeletale smerter, hudtoksicitet, asteni og gastrointestinale symptomer.

Kronisk hepatitis B – voksne patienter

I kliniske studier med 48 ugers behandling og 24 ugers follow-up svarede sikkerhedsprofilen for Pegasys ved kronisk hepatitis B til sikkerhedsprofilen for kronisk hepatitis C. Med undtagelse af pyreksi var frekvensen for størstedelen af de rapporterede bivirkninger markant mindre for patienter med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med Pegasys-monoterapi sammenlignet med HCV-patienter, der blev behandlet med Pegasys-monoterapi (se tabel 9). 88 % af de patienter, der blev behandlet med Pegasys oplevede uønskede hændelser sammenlignet med 53 % af patienterne i sammenligningsgruppen behandlet med lamivudin. 6 % af de patienter, der blev behandlet med Pegasys, oplevede alvorlige uønskede hændelser under studiet sammenlignet med 4 % af patienterne, der blev behandlet med lamivudin. Uønskede hændelser eller laboratorie-abnormiteter medførte, at 5 % af patienterne skulle have seponeret Pegasys-behandlingen, mens mindre end 1 % af patienterne skulle have seponeret lamivudin-behandlingen grundet disse årsager. Seponeringsraterne for patienter med cirrose svarede til raterne i hele populationen i hver behandlingsgruppe.

Kronisk hepatitis C – voksne patienter

Hyppigheden og sværhedsgraden af de almindeligst rapporterede bivirkninger med Pegasys er tilsvarende dem, som er rapporteret med interferon alfa-2a (se tabel 9). Sværhedsgraden af de hyppigst rapporterede bivirkninger efter 180 mikrogram Pegasys var for det mest let til moderat, og bivirkningerne kunne behandles uden behov for justering af dosis eller seponering af behandlingen.

Kronisk hepatitis C hos tidligere ikke-responderende patienter

Overordnet svarede sikkerhedsprofilen for Pegasys i kombination med ribavirin hos tidligere ikke-responderende patienter til den hos naive patienter. I et klinisk studie med patienter, som ikke havde responderet tidligere på pegyleret interferon alfa-2b/ribavirin, blev patienterne enten behandlet i 48 eller 72 uger. Hyppigheden for seponering på grund af uønskede hændelser eller laboratorieabnormiteter fra Pegasysbehandling og ribavirinbehandling var henholdsvis 6 % og 7 % i 48 ugers armene og henholdsvis 12 % og 13 % i 72 ugers armene. Tilsvarende var hyppigheden for seponering af Pegasysbehandling og ribavirinbehandling for patienter med cirrose eller i overgang til cirrose højere i 72 ugers-behandlingsarmene (13 % og 15 %) end i 48 ugers-armene (6 % og 6 %). Patienter, som blev seponeret fra tidligere behandling med pegyleret interferon alfa-2b/ribavirin på grund af hæmatologisk toksicitet, blev udelukket fra deltagelse i dette studie.

I et andet klinisk studie blev ikke-responderende patienter med fremskreden fibrose eller cirrose (Ishak score mellem 3 og 6) og *baseline* blodpladetal så lavt som 50.000 celler/mm³ behandlet i 48 uger. Hæmatologiske laboratorieabnormiteter observeret i løbet af de første 20 uger af studiet inkluderede anæmi (26 % af patienterne oplevede hæmaglobinniveau <10 g/dl), neutropeni (30 % oplevede en ANC <750 celler/mm³) og trombocytopeni (13 % oplevede blodpladetal <50.000 celler/mm³) (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitis C og hiv-co-infektion

Hos hiv-HCV-co-inficerede patienter var profilen af indberettede kliniske bivirkninger for Pegasys, alene eller i kombination med ribavirin, tilsvarende profilen hos HCV-monoinficerede patienter. Hos hiv-HCV-patienter, som får kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin, er der rapporteret om andre bivirkninger hos mellem 1 % og 2 % af patienterne: hyperlaktacidæmi/mælkesyreacidose, influenza, pneumoni, affektlabilitet, apati, tinnitus, pharyngolaryngeale smerter, cheilitis, erhvervet lipodystrofi og chromaturi. Behandling med Pegasys var ledsaget af fald i de absolutte CD4⁺ celletal indenfor de første uger uden reduktion i CD4⁺ celleprocenten. Faldet i CD4 celletal var reversibelt efter reduktion af dosis eller efter behandlingsophør. Anvendelsen af Pegasys havde ingen påviselig negativ indflydelse på kontrollen af hiv-viræmi under behandlingen eller under follow-up. Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos co-inficerede patienter med CD4⁺ celletal < 200/μl.

Tabel over bivirkninger

Tabel 9 sammenfatter bivirkningerne, der blev rapporteret med Pegasys-monoterapi hos voksne patienter med kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C samt hos kronisk hepatitis C-patienter, der fik Pegasys i kombination med ribavirin. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier er grupperet i følgende frekvenser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). For spontane bivirkningsindberetninger modtaget efter markedsføring er hyppigheden ukendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 9: Bivirkninger rapporteret med Pegasys-monoterapi eller i kombinationsbehandling med ribavirin i kliniske studier og efter markedsføring

System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Infektioner og parasitære sygdomme		Bronkitis, øvre luftvejs- infektioner, oral candidiasis, herpes simplex, svampeinfek- tioner, virale og bakterielle infektioner	Pneumoni, hudinfektioner	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypyper)			Hepatisk neoplasma			
Blod og lymfesystem		Trombocyto- peni, anæmi, lymfadenopati		Pancytopeni	Aplastisk anæmi	<i>Pure red cell aplasia</i>
Immunsystemet			Sarcoidose, thyroiditis	Anafylaksi, systemisk lupus erytematosus, rheumatoid arthritis	Idiopatisk eller trombotisk trombocyto- penisk purpura	Afstødning af lever- og nyre- transplantat, Vogt-Koyanagi- Hadaras syndrom
Det endokrine system		Hypothyroi- disme, hyperthyroi- disme	Diabetes	Diabetisk ketoacidose		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		Dehydrering			
Psykiske forstyrrelser	Depression*, angst, søvnløshed*	Aggression, ændringer i stemningslejet, emotionelle sygdomme, nervøsitet, nedsat libido	Selvmonds- tanker, hallucinationer	Selv mord, psykiatrisk lidelse		Mani, bipolære affektive sinds- lidelser, drabstanker
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed*, koncentrations- besvær	Besvimelse, migræne, hukommelses- svækkelse, svaghed, hypoæstesi, hyperæstesi, paræstesier, tremor, smagsfor- styrrelser, mareridt, somnolens	Perifer neuropati	Koma, konvulsioner, facialisparese		Cerebral iskæmi
Øjne		Sløret syn, øjensmerter, øjenbetændelse, xerophthalmi	Retinal blødning	Optisk neuropati, papilødem, retinal vaskulær lidelse, retinopati, sår på cornea	Synstab	Alvorlig nethindeløsning, optisk neuritis
Øre og labyrint		Vertigo, øresmerter	Høretab			

System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Hjerte		Takykardi, perifere ødemer, hjerteranken		Myokardie- infarkt, kongestiv hjertesygdom, kardiomyopati, angina, arytmier, atrieflimren, pericarditis, supraventriku- lær takykardi		
Vaskulære sygdomme		Rødmen	Hypertension	Hjerneblødning , vasculitis		Perifer iskæmi
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø, hoste	Dyspnø under anstrengelser, epistaxis, nasopharyngitis , sinus- kongestion, nasal kongestion, rhinitis, ondt i halsen	Hiven efter vejret	Interstitiel pneumonitis inklusiv dødelig udgang, lungeemboli		Pulmonal arteriel hypertension [§]
Mave-tarm- kanalen	Diarré*, kvalme*, abdominal- smerter*	Opkastning, dyspepsi, dysfagi, sår i munden, gingival blødning, glossitis, stomatitis, flatulens, mundtørhed	Gastrointestinal blødning	Mavesår, pancreatitis		Iskæmisk colitis, pigmentering af tunge
Lever og galdeveje			Leverdys- funktion	Leverinsuffi- ciens, cholangitis, fedtlever		
Hud og subkutane væv	Alopeeci, dermatitis, kløe, tør hud	Psoriasis, urticaria, eksem, udslæt, øget svedtendens, hudsygdomme, lysoverfølsom- hedsreaktioner, nattesved			Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal necrolyse, angioødem, erythem multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, arthralgi	Rygsmærter, arthritis, muskelslaphed, knoglesmerter, nakkesmerter, smerter i muskler og skelet, muskelskramper		Myositis		Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje				Nyre- insufficiens		
Det reproduktive system og mammar		Impotens				

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Hyppighed "ikke kendt"
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, kulderystelser*, smerter*, asteni, træthed, reaktioner på injektionsstedet*, irritabilitet*	Brystsmerter, influenza-lignende sygdom, utilpashed, apati, hedeure, tørst				
Undersøgelser		Vægttab				
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				Overdosering		

* Disse bivirkninger var almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos patienter med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med Pegasys monoterapi

*Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Laboratorieværdier

Behandling med Pegasys blev ledsaget af abnorme laboratorieværdier: ALAT-stigninger, stigning i bilirubin, elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypocalcæmi, hypofosfatæmi), hyperglykæmi, hypoglykæmi og forhøjede triglycerider (se pkt. 4.4). Både ved Pegasys-monoterapi og ved kombineret behandling med ribavirin fik op til 2 % af patienterne ALAT-stigninger, som medførte dosisjustering eller afbrydelse af behandlingen.

Behandling med Pegasys blev ledsaget af fald i hæmatologiske værdier (leukopeni, neutropeni, lymfocytopeni, trombocytopeni og hæmoglobin), som generelt blev forbedret ved justering af dosis, og som indenfor 4-8 uger efter ophør af behandlingen, vendte tilbage til niveauet før behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderat (absolut neutrofilocyttal: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) og svær (absolut neutrofilocyttal: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropeni blev set hos henholdsvis 24 % (216/887) og 5 % (41/887) af de patienter, som fik 180 mikrogram Pegasys og 1.000/1.200 milligram ribavirin i 48 uger.

Anti-interferon antistoffer

1-5 % af de patienter, som blev behandlet med Pegasys, udviklede neutraliserende anti-interferon antistoffer. Ligesom for andre interferoner blev der set en højere incidens af neutraliserende antistoffer ved kronisk hepatitis B. Ved ingen af sygdommene var dette dog korreleret med fravær af terapeutisk respons.

Thyreoidafunktion

Behandling med Pegasys blev ledsaget af klinisk signifikante abnormiteter i thyreoidea-laboratorieværdier, som krævede klinisk intervention (se pkt. 4.4). De observerede hyppigheder (4,9 %) hos patienter, som fik Pegasys/ribavirin (NV15801), var de samme som observeret for andre interferoner.

Laboratorieværdier hos hiv-HCV-co-inficerede patienter

Selvom hæmatologisk toksicitet som neutropeni, trombocytopeni og anæmi indtraf hyppigere hos hiv-HCV-patienter, kunne størstedelen af tilfældene af hæmatologisk toksicitet håndteres ved hjælp af dosismodifikation og anvendelse af vækstfaktorer. Kun sjældent var det nødvendigt med præmatur ophør af behandlingen. Der blev observeret fald i det absolutte neutrofilocyttal til under 500 celler/mm³ hos

henholdsvis 13 % og 11 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling. Der blev observeret fald i trombocytaltal til under 50.000 celler/mm³ hos henholdsvis 10 % og 8 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling. Der blev rapporteret anæmi (hæmoglobin <10 g/dl) hos henholdsvis 7 % og 14 % af patienterne, som fik Pegasys-monoterapi eller kombinationsbehandling.

Pædiatrisk population

Kronisk hepatitis B

I et klinisk studie (YV25718) med 111 pædiatriske patienter (3 til 17 år) behandlet med Pegasys i 48 uger, var sikkerhedsprofilen tilsvarende den, som blev observeret hos voksne med kronisk hepatitis B og hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C.

De gennemsnitlige ændringer fra *baseline* i højde og vægt for alder Z-score ved uge 48 af behandlingen i klinisk studie YV25718 var -0,07 og -0,21 (henholdsvis n=108 og n=106) for patienter behandlet med Pegasys sammenlignet med -0,01 og -0,08 (begge n=47) for ubehandlede patienter. Ved uge 48 i Pegasys behandlingen, blev et fald på mere end 15 percentil observeret på de normative vækstkurver på højde eller vægt. I 6% af patienterne blev et fald i højden observeret og i 13% af patienterne et fald i vægt, mens der i den ubehandlede gruppe var 2% af patienterne i højden og 9% i vægt. Vækstindhentning efter behandling blev observeret hos størstedelen af patienterne i kortsigtede studier (81% op til 2 år) og i studier af langsigtet opfølgning (82% op til 5 år).

Kronisk hepatitis C

I et klinisk studie med 114 pædiatriske patienter (5 til 17 år), som blev behandlet med Pegasys alene eller i kombination med ribavirin (se pkt. 5.1), var dosisjusteringer nødvendige hos ca. en tredjedel af patienterne, mest almindeligt for neutropeni og anæmi. Generelt var sikkerhedsprofilen, som blev observeret hos pædiatriske patienter, tilsvarende den, som blev set hos voksne. I det pædiatriske studie hos patienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i op til 48 uger var de mest udbredte bivirkninger influenzalignende sygdom (91 %), hovedpine (64 %), gastrointestinale lidelser (56 %), og reaktion på injektionsstedet (45 %). En detaljeret liste over bivirkninger rapporteret i denne behandlingsgruppe (n=55) er sammenfattet i tabel 10. Syv patienter, som fik Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i 48 uger, fik seponeret behandlingen af sikkerhedsmæssige årsager (depression, abnorm psykiatrisk vurdering, forbigående blindhed, retinale eksudater, hyperglykæmi, type 1 diabetes mellitus og anæmi). De fleste af bivirkningerne rapporteret i studiet var lette eller moderate i sværhedsgrad. Svære bivirkninger blev rapporteret hos 2 patienter i gruppen, som fik Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling (hyperglykæmi og kolecystektomi).

Væksthæmning blev observeret hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4). Pædiatriske patienter behandlet med Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling udviste en forsinket vægt- og højdestigning efter 48 ugers behandling sammenlignet med *baseline*. Patienternes vægt sammenlignet med alder og højde sammenlignet med alder-percentiler i forhold til den normative population faldt under behandlingen. Ved afslutning af 2-års opfølgningen efter behandling, var de fleste patienter vendt tilbage til *baseline* normative vækstkurvepercentiler for vægt og højde (gennemsnitsvægtpercentil var 64 % ved *baseline* og 60 % 2 år efter behandling; gennemsnitshøjdepercentil var 54 % ved *baseline* og 56 % 2 år efter behandling). Ved afslutning af behandling havde 43 % af patienterne oplevet et fald af vægtpercentil på 15 percentiler eller mere og 25 % (13 ud af 53) oplevede et fald af højdepercentil på 15 percentiler eller mere på de normative vækstkurver. 2 år efter behandlingen forblev 16 % (6 ud af 38) af patienterne 15 percentiler eller mere under deres *baseline* vægtskurve og 11 % (4 ud af 38) forblev 15 percentiler eller mere under deres *baseline* højdekurve.

55 % (21 ud af 38) af de patienter, der fuldførte det originale studie, fortsatte i langtidsopfølgningen op til 6 år efter behandling. Studiet viste, at vækstforbedringen 2 år efter behandling var fastholdt 6 år efter behandling. Enkelte patienter, der lå mere end 15 percentiler under deres *baseline*-højdekurve 2 år efter behandling, vendte enten tilbage til højdepercentiler, der var sammenlignelige med *baseline*, 6 år efter behandling, eller der blev identificeret en ikke-behandlingsrelateret årsagssammenhæng. De

tilgængelige data er utilstrækkelige til at konkludere, at væksthæmning efter behandling med Pegasys altid er reversibel.

Tabel 10: Bivirkninger rapporteret blandt pædiatriske patienter inficeret med HCV, som fik Pegasys plus ribavirin i studie NV17424

System-organklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Infektøs mononukleose, pharyngitis streptokokinfektion, influenza, viral gastroenteritis, candidiasis, gastroenteritis, tandbyld, hordeolum, urinvejsinfektion, nasopharyngitis
Blod og lymfesystem		Anæmi
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hyperglykæmi, type 1 diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Depression, angst, hallucinationer, anormal adfærd, aggression, vrede, ADHD
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, migræne
Øjne		Forbigående blindhed, retinale ekssudater, synsforstyrrelse, øjenirritation, øjensmerte, øjenkløe
Øre og labyrint		Øresmerter
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Lidelse i mave-tarmkanalen	Øvre abdominalsmerter, stomatitis, kvalme, aftøs stomatitis, oral lidelse,
Hud og subkutane væv	Udslæt, kløe, alopeci	Opsvulmet ansigt, medicinudslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletal smerte	Rygsmarter, smerte i ekstremiteter
Nyrer og urinveje		Vandladningsbesvær, inkontinens, lidelse i urinvejene
Det reproduktive system og mammae		Vaginalt udflåd
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenza-lignende sygdom, reaktion på injektionsstedet, irritabilitet, træthed	Pyreksi, hæmatom på stedet for blodårpunktering, smerte
Undersøgelser		Anormal psykisk vurdering
Kirurgiske og medicinske procedurer		Tandudtrækning, kolecystektomi
Sociale forhold		Uddannelsesmæssige problemer

Laboratorieværdier

Fald i hæmoglobin, neutrofilocytter, blodplader eller øget ALAT-niveauer kan kræve dosisreduktion eller permanent seponering af behandling (se pkt. 4.2). De fleste laboratorie-abnormiteter bemærket under det kliniske studie gik tilbage til baselineværdier kort tid efter seponering af behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om overdosering omfattende intervallet mellem 2 injektioner på to konsekutive dage (i stedet for ugentlige intervaller) op til daglige injektioner i 1 uge (dvs. 1.260 mikrogram/uge). Ingen af patienterne fik usædvanlige, alvorlige eller behandlingslimiterende bivirkninger. Der er givet ugentlige doser op til 540 og 630 mikrogram i studier om renalcellekarcinom og kronisk myeloid leukæmi. Dosisbegrænsende toksicitet omfattede træthed, forhøjede leverenzymmer, neutropeni og trombocytopeni, som også kan forventes med interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03AB11

Virkningsmekanisme

Ved konjugering af PEG-reagens (bis-monomethoxypolyethylenglycol) til interferon alfa-2a dannes et pegyleret interferon alfa-2a (Pegasys). *In vitro* har Pegasys de samme antivirale og antiproliferative virkninger, som er karakteristisk for interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a er konjugeret med bis-[monomethoxy polyethylenglycol] med en substitutionsgrad på ét mol af polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylvægt er ca. 60.000, hvoraf proteindelen udgør ca. 20.000.

Farmakodynamisk virkning

HCV-RNA-niveauet falder bifasisk hos responderende patienter med hepatitis C, som har fået behandling med 180 mikrogram Pegasys. Faldets første fase indtræffer indenfor 24 til 36 timer efter den første Pegasys-dosis, og efterfølges af anden fase, som fortsætter de næste 4 til 16 uger hos patienter med varigt respons. Ribavirin havde ingen signifikant effekt på den initiale virale kinetik i de første 4 til 6 uger hos patienter, som behandledes med kombinationen af ribavirin og pegyleret interferon alfa-2a eller med interferon alfa.

Klinisk virkning og sikkerhed

Polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi

Virkningsresultaterne er primært baseret på bibliografiske data fra to prospektive, investigatorinitierede åbne studier, MPD-RC 112 og MPD-RC 111).

Studie MPD-RC 112

Det randomiserede, investigatorinitierede, åbne fase III-multicenterstudie udført af *Myeloproliferative Disorders Research Consortium* (MPD-RC) sammenlignede hydroxyurinstof (HU) med PEG-IFN- α -2a hos behandlingsnaive (*treatment-naïve*, TN) højrisikopatienter med essentiel trombocytæmi (ET; n=81) eller polycythaemia vera (PV, n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Det primære endepunkt var fuldstændigt respons (*complete response*, CR) rate i henhold til *European LeukaemiaNet* (ELN)-kriterier efter 12 måneders behandling. CR blev defineret som et trombocytaltal $<400 \times 10^9/l$, HCT $<45\%$ uden flebotomi hos patienter kun med PV, antal hvide blodlegemer $<10 \times 10^9/l$, ophør af splenomegali og ophør af sygdomsrelaterede symptomer (mikrovaskulære forstyrrelser, hovedpine og pruritus). PEG-IFN- α -2a blev selvadministreret s.c. med 45 mikrogram/uge og titreret i trin på 45 mikrogram månedligt til maksimalt 180 mikrogram/uge. HU blev påbegyndt med 500 mg to gange dagligt.

I alt 168 patienter blev inkluderet og randomiseret til behandlingsarmene (86 HU, 82 PEG-IFN- α -2a). Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 63 til 60 år, og gennemsnitsvarigheden af ET/PV var hhv. 3,1 og 2,6 i armene med HU og PEG-IFN- α -2a. Den mediane behandlingsvarighed var 81,0 uger og

94,6 uger i armene med hhv. Fireoghalvfjerds procent af patienterne, der fik HU, og 87 % af patienterne, der fik PEG-IFN- α -2a, blev behandlet i 12 måneder eller længere. Tabel 11 viser respons pr. behandlingsarm.

Tabel 11: Respons pr. Behandlingsarm efter 12 måneder I studie MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Fuldstændigt respons (CR)	32 (37 %)	29 (35 %)
ET	19 (45 %)	17 (44 %)
PV	13 (30 %)	12 (28 %)

Studie MPD-RC 111

Dette åbne, fase II-multicenterstudie med én arm, der også blev udført af MPD-RC, evaluerede det hæmatologiske respons til PEG-IFN- α -2a hos 50 PV- og 65 ET-patienter, der var resistente eller intolerante over for HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Det primære endepunkt var CR- eller PR-rate efter 12 måneders behandling i henhold til ELN-kriterierne. PEG-IFN α 2a blev selvadministreret s.c. med 45 mikrogram/uge og titreret i trin på 45 mikrogram månedligt til maksimalt 180 mikrogram/uge. Medianvarigheden af behandlingen var 78,5 og 82 måneder hos patienter med hhv. ET og PV.

Hos patienter med ET blev der observeret CR og PR efter 12 måneder hos 28 (43,1 %) og 17 (26,2 %) patienter, for en samlet responsrate (ORR) på 69,2 % (95 % CI, 56,6 %-80,0 %). Hos patienter med PV opnåede 11 (22 %) et CR og 19 (38 %) et PR, for en ORR på 60 % (95 % CI, 45,2 %-73,6 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pegasys i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Kronisk hepatitis B

Responssets forudsigelighed

En meta-analyse på patient-niveau af 9 Pegasys kliniske studier (N=1.423) med CHB HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter viste, at HBsAg og HBV-DNA niveauer ved behandlingsuge 12 er prædiktive, for behandlingsresultatet i uge 24 efter behandling, hos visse genotyper. Operationelle egenskaber af disse biomarkører er vist i tabel 12. Det er ikke muligt at identificere en enkelt biomarkør med *cut-off* til at optimere alle operationelle egenskaber (negativ prædiktiv værdi (NPV), sensitivitet, specificitet) og praktiske egenskaber (enkelhed, bekvemmelighed). Overvejelser om tidlig seponering af behandling skal evalueres i forhold til en specifik klinisk situation.

HBeAg-positive patienter med HBV-genotype B og C infektion, HBsAg > 20.000 IE/ml eller HBV-DNA > 8 log¹⁰ IE/ml i behandlingsuge 12 er forbundet med en høj sandsynlighed for ikke at opnå HBeAg serokonversion og HBV-DNA <2.000 IE/ml i uge 24 efter behandling (NPV > 90 %). HBV-genotype A og D subgruppe-størrelse var utilstrækkelig til at blive analyseret.

HBeAg-negative patienter med HBV-genotype D infektion, HBsAg >20.000 IE/ml eller HBV-DNA >6,5 log¹⁰ IE/ml i behandlingsuge 12 er forbundet med en høj sandsynlighed for ikke at opnå HBV-DNA <2.000 IE/ml og ALAT normalisering i uge 24 efter behandling. HBV-genotype A subgruppe-størrelse var utilstrækkelig til at blive analyseret. Det er ikke muligt at identificere en biomarkør med tilstrækkelig ydeevne for HBeAg-negative patienter med HBV-genotype B eller C infektion.

Andre publicerede biomarkører under behandling, som er prædiktive for resultatet af Pegasys-behandlingen, kan overvejes.

Tabel 12: Ydeevne for individuelle biomarkører i behandlingsuge 12 hos CHB HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter ud fra genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Specificitet
HBeAg-positiv^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log ¹⁰	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log ¹⁰	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativ^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6,5 log ¹⁰	1,00	1,00	0,11

NPV= negativ prædiktiv værdi; Sensitivitet = % af alle responderende, der ikke opfyldte seponeringsanvisningen;

Specificitet = % af alle ikke-responderende, der opfyldte seponeringsanvisningen

(a) Behandlingsrespons hos HBeAg-positive patienter er defineret som HBeAg serokonversion (defineret som tab af HBeAg og tilstedeværelse af anti-HBe) + HBV-DNA < 2.000 IE/ml ved 6 måneder efter behandling, og behandlingsrespons hos HBeAg-negative patienter er defineret som HBV-DNA < 2.000 IE/ml + ALAT normalisering ved 6 måneder efter behandling.

Alle kliniske studier rekrutterede patienter med kronisk hepatitis B med aktiv viral replikation bedømt ved HBV-DNA, forhøjede ALAT- niveauer og en leverbiopsi, som var konsistent med kronisk hepatitis. Studie WY16240 rekrutterede patienter, som var HBeAg-positive, mens studie WV16241 rekrutterede patienter, som var HBeAg-negative og anti-HBe-positive. I begge studier varede behandlingen 48 uger med 24 ugers behandlingsfri follow-up. Begge studier sammenlignede Pegasys plus placebo med Pegasys plus lamivudin og lamivudin alene. I studierne blev der ikke inkluderet patienter, som var smittet med både HBV og hiv.

De to studiers responsrater ved afslutningen af follow-up-perioden fremgår af tabel 13. I studie WV16240 var primære endepunkter for effekt HBeAg-serokonversion og HBV-DNA under 10⁵ kopier/ml. I studie WV16241 var primære endepunkter for effekt normalisering af ALAT og HBV-DNA under 2 x 10⁴ kopier/ml. HBV-DNA blev målt med COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (detektionsgrænse 200 kopier/ml).

I alt havde 283/1.351 (21 %) af patienterne fremskreden fibrose eller cirrose, 85/1.351 (6 %) havde cirrose. Der var ingen forskel i responsrate mellem disse patienter og patienter uden fremskreden fibrose eller cirrose.

Tabel 13: Serologisk, virologisk og biokemisk respons ved kronisk hepatitis B

Respons-parameter	HBeAg-positiv Studie WV16240			HBeAg-negativ/anti-HBe-positiv Studie WV16241		
	Pegasys 180 mikrogram & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N=271)	Lamivudin n 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mikrogram & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N=179)	Lamivudin n 100 mg (N=181)
HBeAg-sero-konversion	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA respons *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALAT-normalisering	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg-sero-konversion	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* For HBeAg-positive patienter: HBV-DNA <10⁵ kopier/ml

For HBeAg-negative /anti-HBe-positive patienter: HBV-DNA <2 x 10⁴ kopier/ml

p-værdi (vs. lamivudin) $\leq 0,01$ (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test)

Det histologiske respons var det samme for de tre behandlingsgrupper i hvert studie; der var dog signifikant flere patienter med bevaret respons 24 uger efter behandlingens afslutning, som også fik histologisk bedring.

Alle patienter, som fuldendte fase III-studierne, var egnede til at indgå i et langtids-follow-up-studie (WV16866). Blandt patienter fra studie WV16240, som fik Pegasys-monoterapi og indgik i langtids-follow-up-studiet, var raten af vedvarende HbeAg-serokonversion 12 måneder efter afslutningen af behandlingen 48 % (73/153). Hos patienter, der fik Pegasys-monoterapi i studie WV16241, var raten af HBV-DNA respons og ALAT-normalisering 12 måneder efter afslutning af behandling henholdsvis 42 % (41/97) og 59 % (58/99).

Kronisk hepatitis C

Responsets forudsigelighed

Der henvises til pkt. 4.2, tabel 2.

Dosis-respons under monoterapi

I en direkte sammenligning med 90 mikrogram var en dosis på 180 mikrogram forbundet med et større vedvarende virologisk respons hos patienter med cirrose, men hos non-cirrotiske patienter var resultaterne meget ens efter hhv. 135 mikrogram og 180 mikrogram.

Bekræftende kliniske studier hos voksne behandlingsnaive patienter

I alle kliniske studier indgik interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C, hvor diagnosen blev verificeret ved detekterbare niveauer af serum-HCV-RNA, forhøjede niveauer af ALAT (med undtagelse af studie NR16071) og en leverbiopsi, der korrelerer med kronisk hepatitis. I det kliniske studie NV15495 blev der specielt rekrutteret patienter med histologisk diagnosticeret cirrose (omkring 80 %) eller begyndende cirrose (omkring 20 %). Kun hiv-HCV-co-inficerede patienter blev inkluderet i studie NR15961 (se tabel 22). Disse patienter havde stabil hiv-sygdom og gennemsnittet af CD4 T-celletal var omkring 500 celler/ μ l.

Se tabel 14, 15, 16 og 22 vedrørende hhv. behandlingsregimer, behandlingsvarighed og studieudfald for HCV-monoinficerede patienter og hiv-HCV-co-inficerede patienter. Virologisk respons blev defineret som ikke-detekterbare niveauer af HCV-RNA, når det blev målt med COBAS AMPLICORTM HCV-test version 2.0. (detektionsgrænse 100 kopier/ml, lig med 50 internationale enheder/ml) og vedvarende respons blev defineret som én negativ prøve omkring 6 måneder efter behandlingens ophør.

Tabel 14: Virologisk respons hos kronisk hepatitis C patienter

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinationsterapi		
	med og uden cirrose		med cirrose		med og uden cirrose		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram (N=701) 48 uger	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE (N=478) 48 uger	Pegasys 180 mikrogram (N=87) 48 uger	Interferon alfa-2a 3 MIE (N=88) 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg (N=436) 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg (N=453) 48 uger	Interferon alfa-2b 3 MIE & Ribavirin 1.000/1.200 mg (N=444) 48 uger
Respons ved afslutning af behandling	55-69 %	22-28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Samlet vedvarende respons	28-39 %	11-19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

*95 % konfidensinterval for forskellighed: 11 % til 33 % p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

**95 % konfidensinterval for forskellighed: 3 % til 16 % p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Det virologiske respons hos HCV-monoinficerede patienter, som behandlede med Pegasys og ribavirin kombinationsterapi, baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* samt i relation til genotype, viral belastning ved *baseline* og hurtig virologisk respons ved uge 4, er opsummeret i hhv. tabel 15 og 16. Resultaterne fra studie NV15942 udgør rationalet for at anbefale behandling baseret på genotype, viral belastning ved *baseline* og virologisk respons ved uge 4 (se tabel 1, 15 og 16). Forskellen mellem behandlingsregimerne var generelt ikke påvirket af forekomst/fravær af cirrose; derfor er behandlingsanbefalingerne for genotype 1, 2 og 3 uafhængige af denne baselinekarakteristika.

Tabel 15: Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* efter behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Interferon alfa-2b 3 MIE & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Genotype 1 Lav viral bel. Høj viral bel.	29 % (29/101) 41 % (21/51) 16 % (8/50)	42 % (49/118)* 52 % (37/71) 26 % (12/47)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
Genotype 2/3 Lav viral bel. Høj viral bel.	84 % (81/96) 85 % (29/34) 84 % (52/62)	81 % (117/144) 83 % (39/47) 80 % (78/97)	79 % (78/99) 88 % (29/33) 74 % (49/66)	80 % (123/153) 77 % (37/48) 82 % (86/105)	71 % (100/140) 76 % (28/37) 70 % (72/103)	61 % (88/145) 65 % (34/52) 58 % (54/93)
Genotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 uger vs Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg, 48 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval)= 1,52 (1,07 til 2,17), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) =0,020.
 * Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 uger vs Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1.000/1.200 mg, 24 uger: Odds ratio (95 % konfidensinterval)= 2,12 (1,30 til 3,46), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) =0,002.

Det er blevet undersøgt, om behandlingsvarigheden muligvis kan forkortes til 24 uger hos patienter med genotype 1 og 4, baseret på den vedvarende virologiske responsrate, der er observeret hos patienter med hurtig virologisk respons ved uge 4 i studierne NV15942 og ML17131 (se tabel 16).

Tabel 16: Vedvarende virologisk respons baseret på hurtig virologisk respons ved uge 4 for genotype 1 og 4 efter Pegasys kombinationsbehandling med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger
Genotype 1 hurtig viral respons	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Lav viral belastning	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Høj viral belastning	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotype 1 ikke-hurtig viral respons	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Lav viral belastning	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Høj viral belastning	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotype 4 hurtig viral respons	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotype 4 ikke-hurtig viral respons	(3/6)	(4/6)	-

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

Hurtig viral respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4 og HCV-RNA ikke-detekterbar ved uge 24

En begrænset mængde data viser, at en forkortelse af behandlingen til 24 uger kan være forbundet med højere risiko for recidiv (se tabel 17).

Tabel 17: Recidiv for virologisk respons efter endt behandling hos patienter med hurtig virologisk respons

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Genotype 1 hurtig viral respons	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Lav viral belastning	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Høj viral belastning	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotype 4 hurtig viral respons	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Muligheden for afkortelse af behandlingsvarigheden til 16 uger hos patienter med genotype 2 eller 3 blev undersøgt, baseret på et vedvarende virologisk respons hos patienter, som havde et hurtig virologisk respons ved uge 4 i studie NV17317 (se tabel 18).

I studie NV17317 med patienter inficeret med virologisk genotype 2 eller 3, modtog alle patienter Pegasys 180 mikrogram subkutant én gang ugentlig og 800 mg ribavirin, og patienterne blev randomiseret til 16 eller 24 ugers behandling. Behandling i 16 uger resulterede i lavere vedvarende virologisk respons (65 %) end behandling i 24 uger (76 %) (p<0,0001).

Det vedvarende virologiske respons opnået efter 16 uger og 24 ugers behandling blev også undersøgt i en retrospektiv undergruppe-undersøgelse af patienter, som var HCV-RNA-negative ved uge 4, og som havde en lav virologisk belastning ved *baseline* (se tabel 18).

Tabel 18: Vedvarende virologisk respons totalt og baseret på hurtigt virologisk response ved uge 4 for genotype 2 eller 3 efter Pegasys kombinationsterapi med ribavirin hos kronisk hepatitis C patienter

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 16 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Behandlingsforskel [95 % konfidensinterval]	p-værdi
Genotype 2 eller 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	p<0,0001
Genotype 2 eller 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	p=0,0006
Lav viral belastning	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	p=0,11
Høj viral belastning	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	p=0,002

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml ; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4

På nuværende tidspunkt vides det ikke, om en højere dosis af ribavirin (f.eks. 1.000/1.200 mg/dag baseret på kropsvægt) resulterer i højere vedvarende virologiske responsrater (SVR) end 800 mg/dag, når behandlingen er afkortet til 16 uger.

Data indikerer, at afkortning af behandlingsvarighed til 16 uger er forbundet med højere risiko for relaps (se tabel 19).

Tabel 19: Relaps af virologisk respons efter endt behandling hos patienter med genotype 2 eller 3 med hurtigt virologisk respons

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 16 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 24 uger	Behandlingsforskel [95 % konfidensinterval]	p-værdi
Genotype 2 or 3 RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Lav viral belastning	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Høj viral belastning	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Lav viral belastning= ≤800.000 IE/ml ; Høj viral belastning= >800.000 IE/ml

RVR = hurtigt virologisk respons (HCV-RNA ikke-detekterbar) ved uge 4

Bedre effekt af Pegasys sammenlignet med interferon alfa-2a blev også vist ved histologisk respons. Dette gjaldt også patienter med cirrose og/eller hiv-HCV-co-infektion.

Voksne patienter med kronisk hepatitis C, som ikke har responderet på tidligere behandling

I studie MV17150 blev patienter, som ikke havde responderet på tidligere behandling med pegyleret interferon alfa-2b plus ribavirin, randomiseret til 4 forskellige behandlinger:

- Pegasys 360 mikrogram/uge i 12 uger efterfulgt af 180 mikrogram/uge i yderligere 60 uger
- Pegasys 360 mikrogram/uge i 12 uger efterfulgt af 180 mikrogram/uge i yderligere 36 uger
- Pegasys 180 mikrogram/uge i 72 uger
- Pegasys 180 mikrogram/uge i 48 uger.

Alle patienterne fik ribavirin (1.000 eller 1.200 mg/dag) i kombination med Pegasys. Alle behandlingsarme havde en 24 ugers behandlingsfri opfølgingsperiode.

Flere regression- og samlede gruppeanalyser, som evaluerede påvirkningen af behandlingsvarighed og brug af induktionsdosis, identificerede klart behandlingsvarighed på 72 uger som den primære drivkraft for at opnå et vedvarende virologisk respons. Forskelle i vedvarende virologisk respons (SVR) baseret på behandlingsvarighed, demografiske karakteristika og bedste respons ved tidligere behandling er vist i tabel 20.

Tabel 20: Virologiske respons (VR) ved uge 12 og vedvarende virologisk respons (SVR) hos patienter med virologisk respons ved uge 12 efter kombinationsbehandling med Pegasys og ribavirin, som ikke har responderet på tidligere behandling med peginterferon alfa-2b plus ribavirin.

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 eller 48 uger (N=942) Patienter med VR ved uge 12 ^a (N=876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 uger (N=473) SVR hos patienter med VR ved uge 12 ^b (N=100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger (N=469) SVR hos patienter med VR ved uge 12 ^b (N=57)
Total	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Lav viral belastning	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Høj viral belastning	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotype 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Lav viral belastning	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Høj viral belastning	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotype 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Lav viral belastning	(2/5)	—	(1/2)
Høj viral belastning	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrose status			
Cirrose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ikke cirrose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Bedste respons ved tidligere behandling			
≥2log ₁₀ fald i HCV-RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ fald i HCV-RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Mangler bedste tidligere respons	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Høj viral belastning= >800.000 IE/ml, lav viral belastning= ≤ 800.000 IE/ml.

a Patienter, som opnåede viral suppression (ikke-detekterbar HCV-RNA, <50 IE/ml) ved uge 12, blev anset for at have virologisk respon ved uge 12. Patienter, som ikke havde HCV-RNA-resultater ved uge 12, blev ekskluderet fra analysen.

b Patienter, som opnåede viral suppression ved uge 12, men manglede HCV-RNA-resultater ved slutningen af opfølgningsperioden, blev anset for at være ikke-responderende.

Patienter med kronisk hepatitis C og fremskreden fibrose eller cirrose, som ikke havde responderet på tidligere behandling med interferon alfa eller pegyleret interferon alfa-monobehandling eller kombinationsbehandling med ribavirin, blev i HALT-C studiet behandlet med Pegasys 180 mikrogram/uge og ribavirin 1.000/1.200 mg daglig. Patienter, som opnåede ikke-detekterbare niveauer af HCV-RNA efter 20 ugers behandling, fortsatte i Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling i sammenlagt 48 uger og blev siden fulgt i 24 uger efter afsluttet behandling. Sandsynligheden for et vedvarende virologisk respons varierede som følge af den tidligere behandling; se tabel 21.

Tabel 21: Vedvarende virologisk respons i HALT-C ved tidligere behandling hos ikke-responderende population

Tidligere behandling	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 uger
Interferon	27 % (70/255)
Peglyleret interferon	34 % (13/38)
Interferon plus ribavirin	13 % (90/692)
Peglyleret interferon plus ribavirin	11 % (7/61)

Hiv-HCV-co-inficerede patienter

Det virologiske respons for patienter behandlet med Pegasys monoterapi og med Pegasys og ribavirin kombinationsbehandling i relation til genotype og viral belastning ved *baseline* for hiv-HCV-co-inficerede patienter er angivet i tabel 22.

Tabel 22: Vedvarende virologisk respons baseret på genotype og viral belastning ved *baseline* efter behandling med Pegasys i kombination med ribavirin hos hiv-HCV-co-inficerede patienter

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIE & Ribavirin 800 mg 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Placebo 48 uger	Pegasys 180 mikrogram & Ribavirin 800 mg 48 uger
Alle patienter	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotype 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Lav viral belastning	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Høj viral belastning	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotype 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Lav viral belastning	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Høj viral belastning	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Lav viral belastning = ≤ 800.000 IE/ml; Høj viral belastning = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 5,40 (3,42 til 8,54), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 2,89 (1,93 til 4,32), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95 % konfidensinterval) = 0,53 (0,33 til 0,85), p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

Patienter, som var co-inficeret med HCV-genotype 1 og hiv, blev i et efterfølgende studie (NV18209) behandlet med Pegasys 180 mikrogram/uge sammen med enten ribavirin 800 mg eller 1.000 mg (< 75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) dagligt i 48 uger. Studiet havde ikke nok styrke til overvejelser om virkning. Sikkerhedsprofilen i begge ribavirngrupper var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for Pegasys plus ribavirin kombinationsbehandling og indikerede ikke nogle relevante forskelle med undtagelse af en lettere stigning af anæmi i gruppen med den høje dosis ribavirin.

HCV-patienter med normal ALAT

I studie NR16071 blev HCV-patienter med normale ALAT-værdier randomiseret til at få Pegasys 180 mikrogram/uge og ribavirin 800 milligram/dag i enten 24 eller 48 uger efterfulgt af 24-ugers behandlingsfri follow-up periode eller ingen behandling i 72 uger. Det vedvarende virologiske respons rapporteret i behandlingsarmen i dette studie lignede den korresponderende behandlingsarm for studie NV15942.

Kronisk hepatitis B

YV25718 studiet blev gennemført i tidligere ubehandlede pædiatriske patienter i alderen 3 til 17 år (51% <12 år) med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B og ALAT-værdier > øvre referencegrænse, men < 10x øvre referencegrænse i to blodprøver målt ved ≥ 14 dagsinterval under de 6 måneder før første dosis af lægemiddel. Patienter med cirrose blev ikke inkluderet i dette studie. I alt 151 patienter uden fremskreden fibrose blev randomiseret 2:1 henholdsvis til Pegasys (gruppe A, n = 101) eller ubehandlet kontrol (gruppe B, n = 50). Patienter med fremskreden fibrose blev tildelt Pegasys behandling (gruppe C, n = 10). Patienter i gruppe A og C (n = 111) blev behandlet med Pegasys en gang ugentligt i 48 uger efter legemsoverfladeareal (BSA) kategorier, hvorimod patienter i gruppe B blev observeret i en periode på 48 uger (primær observationsperiode). Patienter i gruppe B havde valget at skifte til behandling med Pegasys efter uge 48 af den primære observationsperiode. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingsafslutning (gruppe A og C), eller efter den primære observationsperiode (gruppe B). Efter de opfølgende besøg i 24 uger, blev patienter fra gruppe A, B og C inkluderet i en langtids opfølgningsperiode (5 år efter afsluttet behandling). Responsrater i gruppe A og B ved afslutningen af 24 ugers opfølgningsperiode er præsenteret i tabel 23. Effekterespons i gruppe C på Pegasys behandling var i overensstemmelse med den, der blev set i gruppe A. Virkningen for pædiatriske patienter er ikke blevet klarlagt hos HBV genotyper, undtagen genotype A-D.

Tabel 23: Serologiske, virologiske og biokemiske reaktioner i pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B

	Gruppe A (Pegasys behandling) (N=101)	Gruppe B** Ubehandlet (N=50)	Odds Ratio (95% konfidens- interval)	p-værdi
HBeAg Sero-konversion	25.7%	6.0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 IE/ml*	33.7%	4.0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 IE/ml	28.7%	2.0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT Normalisering	51.5%	12.0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg Sero-konversion	7.9%	0.0%	-	0,0528 ²
Tab af HBsAg	8.9%	0.0%	-	00300 ²

* Svarende til HBV DNA endepunkt < 10⁵ kopier/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopier/ml) / 5,26)

** Patienter, som skiftede til Pegasys behandling efter den primære observationsperiode og før 24 ugers opfølgningsperiode blev regnet som ikke-responderende.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratificeret af genotype (A versus ikke-A) og *baseline* ALAT (<5x øvre referencegrænse og $\geq 5x$ øvre referencegrænse)

² Fisher's Exact test

Responshastigheden for HBeAg sero-konversion var lavere hos patienter med HBV genotype D, også hos patienter med ingen til minimal stigning i ALAT-niveau ved *baseline* (se tabel 24).

Tabel 24: HBeAg sero-konversion rate (%) for HBV genotype og ALAT-niveauer ved baseline

	Gruppe A (Pegasys behandling) (N=101)	Gruppe B** Ubehandlet (N=50)	Odds Ratio (95% konfidensinterval)
HBV genotype A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7;604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1;101,2)
Andre	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1x øvre referencegrænse	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1x øvre referencegrænse - <1,5x øvre referencegrænse	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5x øvre referencegrænse - <2x øvre referencegrænse	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2x øvre referencegrænse - <5x øvre referencegrænse	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
≥5x øvre referencegrænse - <10x øvre referencegrænse	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
≥10x øvre referencegrænse	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Subgruppen med patienter med genotype D havde en større andel med baseline ALAT <1,5x øvre referencegrænse (13/31) sammenlignet med andre grupper af genotyper (16/70)

** Patienter, som skiftede til Pegasys behandling efter den primære observationsperiode og før 24 ugers opfølgingsperiode blev regnet som ikke-responderende.

Eksplorative analyser baseret på begrænsede data viser, at pædiatriske patienter med større fald i HBV-DNA i uge 12 af behandlingen var mere tilbøjelige til at opnå HBeAg sero-konversion ved 24 ugers opfølgning (tabel 25).

Tabel 25: HBeAg sero-konversionshastighed (%) for HBV-DNA fald fra baseline til uge 12 af Pegasys behandlingen hos pædiatriske patienter

	HBeAg sero-konversionshastighed	Ved HBV-DNA (IE/ml) fald fra baseline til uge 12		
		<1 log ₁₀ fald	1 - <2 log ₁₀ fald	≥2 log ₁₀ fald
Alle genotyper (N=101)				
Respondenter	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotype-A (N=9)				
Respondenter	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotype-B (N=21)				
Respondenter	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotype-C (N=34)				
Respondenter	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotype-D (N=31)				
Respondenter	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronisk hepatitis C

I det investigator-sponsorerede CHIPS-studie (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) blev 65 børn og unge (6-18 år) med kronisk HCV-infektion behandlet med Pegasys 100 mikrogram/m² subkutant én gang om ugen og ribavirin 15 mg/kg/dag. Behandlingstiden var 24 uger (genotyper 2 og 3) og 48 uger (alle andre genotyper). Foreløbige og begrænsede sikkerhedsdata viste ingen tydelig afvigelse fra den kendte sikkerhedsprofil for kombinationen hos voksne med kronisk HCV-infektion. Det er dog vigtigt at pointere, at den potentielle vækstpåvirkning ikke er blevet rapporteret. Virkningsresultaterne lignede dem, som blev rapporteret hos voksne.

I NV17424 (PEDS-C) studiet blev tidligere ubehandlede pædiatriske patienter fra 5 til 17 år (55 % <12 år) med kompenseret kronisk hepatitis C og detekterbar HCV-RNA behandlet med Pegasys 180 mikrogram x legemsoverfladeareal/1,73 m² én gang om ugen i 48 uger med eller uden ribavirin 15 mg/kg/dag. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingsafslutning. I alt 55 patienter fik initial kombinationsbehandling med Pegasys plus ribavirin. Deraf var 51 % piger, 82 % var kaukasiske og 82 % var inficeret med HCV-genotype 1. Studiets virkningsresultater for disse patienter er opsummeret i tabel 26.

Tabel 26: Vedvarende virologisk respons i NV17424 studiet

	Pegasys 180 mikrogram x legemsoverfladeareal/1,73 m² + ribavirin 15 mg/kg (N=55)*
Alle HCV-genotyper**	29 (53%)
HCV-genotype 1	21/45 (47%)
HCV- genotype 2 og 3	8/10 (80%)

*Resultater indikerer ikke-detekterbar HCV-RNA defineret som HCV-RNA mindre end 50 IE/ml ved 24 uger efter behandlingsafslutning ved brug af AMPLICOR HCV-test v2.

**Planlagt behandlingsvarighed var 48 uger uanset genotype.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt subkutan injektion med Pegasys 180 mikrogram til raske forsøgspersoner opnås der målelige serumkoncentrationer af peginterferon alfa-2a i løbet af 3 til 6 timer. Inden 24 timer nås 80 % af serum-peakkoncentrationen. Absorptionen af Pegasys vedvarer, og serum-peakkoncentrationen nås efter 72 til 96 timers behandling. Den absolutte biotilgængelighed af Pegasys er 84 %, og den svarer til biotilgængeligheden hos interferon alfa-2a.

Fordeling

Peginterferon alfa-2a findes fortrinsvis i blodet og ekstracellulærvæsken, som det fremgår af distributionsvolumenet i steady-state (V_d) på 6 til 14 liter hos mennesker efter intravenøs administration. I henhold til studier på rotter om massebalance, vævsdistribution og helkrops-autoradioluminografi fordeles peginterferon alfa-2a, udover at opkoncentreres i blodet, til lever, nyrer og knoglemarv.

Biotransformation

Pegasys metabolisme er ikke fuldt karakteriseret, men rottestudier tyder på, at nyrerne er et hovedorgan for udskillelse af radioaktivt mærket materiale.

Elimination

Hos mennesker er den systemiske clearance af peginterferon alfa-2a ca. 100 gange lavere end clearance for nativ interferon alfa-2a. Efter intravenøs administration er den terminale halveringstid for peginterferon alfa-2a hos raske forsøgspersoner ca. 60 til 80 timer, sammenlignet med 3-4 timer for standard-interferon. Den terminale halveringstid efter subkutan administration hos patienter er længere med et middeltal på 160 timer (84 til 353 timer). Den terminale halveringstid afspejler måske ikke kun præparatets eliminationsfase, men også den forlængede absorption af Pegasys.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske forsøgspersoner og hos patienter med kronisk hepatitis B eller C er der set dosisproportional stigning i eksponering af Pegasys efter behandling én gang ugentlig.

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C akkumulerer serumkoncentrationen af peginterferon alfa-2a 2 til 3 gange efter 6 til 8 ugers behandling én gang ugentlig, sammenlignet med enkeltdoser. Efter 8 ugers behandling med ugentlige doser er der ingen yderligere akkumulation. Peak/trough forholdet efter 48 uger er ca. 1,5 til 2. Serumkoncentrationerne af peginterferon alfa-2a vedvarer en hel uge (168 timer).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et klinisk studie undersøgte 50 patienter med kronisk hepatitis C der havde enten moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance på 30 til 50 ml/min), svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mindre end 30 ml/min) eller terminal nyresygdom, der kræver kronisk hæmodialyse. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der fik Pegasys 180 mikrogram én gang ugentlig havde sammenlignelig plasmakoncentrationer af peginterferon alfa-2a sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Patienter med svær nedsat nyrefunktion, der fik Pegasys 180 mikrogram én gang ugentlig havde 60% højere peginterferon alfa-2a eksponering end patienter med normal nyrefunktion. Det anbefaltes derfor at patienter med svært nedsat nyrefunktion får en nedsat dosis Pegasys på 135 mikrogram én gang ugentlig. Hos 13 patienter med terminal nyresygdom som kræver kronisk hæmodialyse, der fik 135 mikrogram Pegasys én gang ugentligt havde 34% lavere peginterferon alfa-2a eksponering sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Det er dog i flere uafhængige studier vist at en dosis på 135 mikrogram er sikker, effektiv og veltolereret blandt patienter med terminal nyresygdom (se pkt. 4.2).

Køn

Farmakokinetikken for Pegasys efter subkutane enkeltinjektioner var sammenlignelig hos raske mænd og kvinder.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for Pegasys er karakteriseret hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis B (YV25718), så vel hos pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C (NR16141), ud fra populations farmakokinetik. I begge studier var den tydelige clearance og tydelige fordelingsvolumen for Pegasys relateret lineært til kropsstørrelse dvs. enten legemsoverfladeareal (NR16141) eller kropsvægt (YV25718).

Ud fra YV25718 studiet, deltog i alt 31 pædiatriske patienter i alderen 3 til 17 år med kronisk hepatitis B i PK sub-studiet og fik Pegasys ifølge dosisregimet for legemsoverfladeareal kategorien. Baseret på den populationsfarmakokinetiske model, var gennemsnitseksposeringen (AUC) under doseringsintervallet for hver legemsoverfladeareal (BSA) kategori sammenlignelig med, hvad der blev observeret hos voksne, der fik 180 mikrogram som dosering.

I studie NR16141 fik 14 børn i alderen 2 til 8 år med kronisk hepatitis C Pegasys-monoterapi med en dosis på 180 mikrogram x barnets legemsoverfladeareal/1,73 m². Den farmakokinetiske model, som blev udviklet i dette studie, viser en lineær indflydelse af legemsoverfladeareal på lægemidlets tilsyneladende clearance i det undersøgte aldersinterval. Dvs. desto lavere barnets overfladeareal er, desto lavere er lægemidlets clearance og desto højere er eksponeringen. Gennemsnitseksposering (AUC) under doseringsinterval forventes at være 25 % til 70 % højere end det observeret hos voksne, som fik 180 mikrogram som fast dosering.

Farmakokinetikken for Pegasys er ikke blevet karakteriseret hos pædiatriske patienter med polycythaemia vera og essentiel trombocythæmi.

Ældre

Efter en enkelt subkutan injektion af 180 mikrogram hos forsøgspersoner over 62 år var absorptionen af Pegasys forsinket, men stadig forlænget, sammenlignet med unge raske forsøgspersoner ($T_{\max}$ på 115 timer versus 82 timer hos ældre over 62 år versus yngre). AUC var let forøget (1.663 versus 1.295 ng*t/ml), men peakkoncentrationerne (9,1 versus 10,3 ng/ml) var de samme hos forsøgspersoner over 62 år. Baseret på lægemiddelbelastning, farmakodynamisk respons og tolerabilitet er det ikke nødvendigt med en lavere Pegasys-dosis til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for Pegasys var ens hos raske forsøgspersoner og hos patienter med hepatitis B eller C. Der blev set sammenlignelige eksponeringer og farmakokinetiske profiler hos patienter med cirrose (Child-Pugh grad A) og patienter uden cirrose.

Administrationssted

Subkutan administration af Pegasys skal begrænses til abdomen og lår, idet omfanget af absorptionen baseret på AUC var omkring 20-30 % højere ved injektion i abdomen og lår. Eksponeringen for Pegasys var nedsat i studier, som anvendte administration af Pegasys i armen, sammenlignet med administration i abdomen eller lår.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske toksicitetsstudier med Pegasys var begrænsede af artsspecificitet for interferoner. Der er udført akutte og kroniske toksicitetsstudier på cynomolgus-aber. Resultaterne hos dyr, der fik peginterferon alfa-2a svarede til resultaterne efter interferon alfa-2a.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med Pegasys. Som for andre interferon alfa blev der hos hunaber observeret en forlængelse af menstruationscyklus efter administration af peginterferon alfa-2a. Behandling med interferon alfa-2a medførte en statistisk signifikant stigning i abortfremkaldende aktivitet hos rhesusaber. Selvom der ikke er set teratogene effekter hos afkommet ved fødslen, kan skadelige virkninger hos mennesker ikke udelukkes.

Pegasys plus ribavirin

Når Pegasys anvendtes i kombination med ribavirin, forårsagede det ingen virkninger på aber, som ikke var set efter de aktive stoffer alene. Den vigtigste behandlingsrelaterede ændring var reversibel let til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større end efter de enkelte aktive stoffer alene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Polysorbat 80
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
3 år

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
4 år

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml af opløsning til injektion i en fyldt injektionssprøjte (type I silikoniseret glas) med en stempelprop og en tophætte (butylgummi lamineret med fluororesin på den side, der vender mod indholdet) med en kanyle.

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 90 mikrogram, 65 mikrogram, 45 mikrogram, 30 mikrogram, 20 mikrogram og 10 mikrogram. Findes i en pakning med 1 fyldt injektionssprøjte.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 135 mikrogram, 90 mikrogram og 45 mikrogram. Findes i en pakning med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsførte.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 180 mikrogram, 135 mikrogram og 90 mikrogram. Findes i en pakning med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsførte.

6.6 Regler for bortskaffelse

Opløsningen til injektion er til engangsbrug. Den skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

EU/1/02/221/005

EU/1/02/221/006

EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2002

Dato for seneste fornyelse: 21. juni 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Pegasys findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østrig

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 1 x 180 µg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 1 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas
180 mikrogram/1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog hætteglas

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 4 x 180 µg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 1 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
4 hætteglas
180 mikrogram/1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog hætteglas

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**180 µg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

180 mikrog/1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 1 x 90 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 90 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte +1 kanyle
90 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/017

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 90 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**90 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

90 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 1 x 135 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte +1 kanyle
135 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 135 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 4 x 135 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter + 4 kanyler
135 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 135 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 6 x 135 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER (UDEN BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter + 6 kanyler
135 mikrogram/0,5 ml
Enkelte dele må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutant

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 135 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE KARTON – 12 x 135 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER (MED BLÅ BOKS) -
Multipakning**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
Multipakning: 12 (2 pakninger af 6)
135 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutant

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 135 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**135 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

135 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 1 x 180 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte +1 kanyle
180 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 4 x 180 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter + 4 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutan

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 6 x 180 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER (UDEN BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter + 6 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml
Enkelte dele må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutant

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 12 x 180 µg FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER (MED BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se indlægssedlen for yderligere information), natriumacetat, eddikesyre, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (2 pakker á 6) fyldte injektionssprøjter + 12 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Anvendes subkutant

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/02/221/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

pegasys 180 mikrog fyldt injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**180 µg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

180 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning peginterferon alfa-2a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pegasys til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pegasys
3. Sådan skal du bruge Pegasys
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pegasys indeholder det aktive indholdsstof peginterferon alfa-2a, som er et langtidsvirkende interferon. Interferon er et proteinstof, som modificerer responset fra kroppens immunsystem for at hjælpe til med at bekæmpe infektioner og svære sygdomme. Pegasys anvendes til behandling af kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C hos voksne. Det anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B hos børn og unge, som er 3 år og ældre, samt kronisk hepatitis C hos børn og unge, som er 5 år og ældre, og som ikke er blevet behandlet før. Både kronisk hepatitis B og C er virusinfektioner i leveren.

Kronisk hepatitis B: Pegasys anvendes normalt alene.

Kronisk hepatitis C: Pegasys anvendes i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.

Læs også indlægssedlerne for de lægemidler, som anvendes i kombination med Pegasys.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pegasys

Brug ikke Pegasys

- hvis du er allergisk over for peginterferon alfa-2a, andre interferoner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pegasys (angivet i punkt 6).
- hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller har været indlagt på hospitalet med alvorlige brystmerter inden for de seneste seks måneder.
- hvis du har såkaldt autoimmun hepatitis.
- hvis du har fremskreden leversygdom og din lever ikke fungerer, som den skal (f.eks. hvis din hud bliver gul).
- hvis patienten er et barn under 3 år.
- hvis patienten er et barn, som på et tidspunkt har haft en alvorlig psykiatrisk lidelse såsom svær depression eller selvmordstanker.
- hvis du har infektioner med både hepatitis C og hiv og din lever ikke fungerer, som den skal (f.eks. hvis din hud bliver gul).

- hvis du bliver behandlet med telbivudin, som er et lægemiddel mod hepatitis B-infektion (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Pegasys”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Pegasys

- hvis du har haft en alvorlig nervesygdom eller psykisk lidelse.
- hvis du nogensinde har haft en depression eller symptomer på depression (f.eks. føler dig nedtrykt, modløs osv.).
- hvis du er voksen og har eller tidligere har haft et stofmisbrug (f.eks. alkohol eller narkotika/medicin).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandlingen med Pegasys.
- hvis du har andre problemer med leveren end hepatitis B eller C.
- hvis du har sukkersyge eller forhøjet blodtryk, vil lægen måske bede dig om at blive undersøgt af en øjenlæge.
- hvis du har fået at vide at du har VKH-syndrom
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, som ikke kan kontrolleres med medicin.
- hvis du nogensinde har haft blodmangel.
- hvis du har fået en organtransplantation (lever eller nyre) eller er indstillet til at blive transplanteret i den nærmeste fremtid.
- hvis du også er smittet med hiv og behandles med anti-hiv-medicin.
- hvis du har afbrudt tidligere behandling af hepatitis C på grund af blodmangel eller lav blodprocent.

Når din behandling med Pegasys er påbegyndt, skal du kontakte lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet:

- hvis du får symptomer forbundet med depression (f.eks. er ked af det, føler dig nedtrykt osv.) (se punkt 4).
- hvis du mærker forandringer med synet.
- hvis du får symptomer på forkølelse eller andre luftvejsinfektioner (som f.eks. hoste, feber eller åndenød).
- hvis du tror, du er ved at få en infektion (som f.eks. lungebetændelse), da du forbigående kan være mere udsat for at få en infektion, mens du får Pegasys.
- kontakt lægen med det samme, hvis du får tegn på blødning eller uventede blå mærker.
- søg straks lægehjælp, hvis du får symptomer på en svær allergisk reaktion (såsom åndenød, hiven efter vejret eller kløende udslæt), mens du får dette lægemiddel.
- hvis du udvikler symptomer på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom: en kombination af symptomer i form af stivhed i nakken, hovedpine, tab af farve i hud eller hår, øjenforstyrrelse (såsom uklart syn) og/eller problemer med hørelsen (såsom ringen for ørerne).

Under behandlingen vil din læge regelmæssigt tage blodprøver for at undersøge evt. ændringer i dine hvide blodceller (celler der bekæmper infektion), røde blodceller (celler der bærer ilt), blodplader (celler der får blodet til at størkne), leverfunktionen, glukose (blodsukkeret) eller ændringer i andre laboratorieværdier.

Sygdomme i tænder og gummer, som kan medføre tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der får behandling med Pegasys, samtidigt med ribavirin. Mundtørhed kan endvidere have en skadelig virkning på tænder og belægninger i munden under langtidsbehandling med kombinationen af Pegasys og ribavirin. Du bør børste dine tænder grundigt 2 gange om dagen og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Endvidere oplever nogle patienter opkastning. Hvis du oplever dette, så skyl munden grundigt efterfølgende.

Børn og unge

Anvendelse af Pegasys er begrænset til børn og unge med kronisk hepatitis C som er 5 år og ældre, eller børn og unge med kronisk hepatitis B, som er 3 år og ældre. Pegasys må ikke gives til børn under 3 år, fordi det indeholder benzylalkohol og kan forårsage giftige reaktioner og allergiske reaktioner hos disse børn.

- Hvis dit barn har eller har haft en psykiatrisk sygdom, skal du tale med din læge, som vil monitorere dit barn for symptomer på depression (se punkt 4).
- Dit barn kan have langsommere vækst og udvikling, mens barnet får Pegasys (se punkt 4).

Brug af andre lægemidler sammen med Pegasys

Tag ikke Pegasys, hvis du tager telbivudin (se "Tag ikke Pegasys"), da kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, prikken og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Kombinationen af Pegasys og telbivudin er derfor kontraindiceret. Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du bliver behandlet med telbivudin.

Du skal fortælle det til lægen, hvis du tager astmamedicin, fordi det kan være nødvendigt at ændre dosis af din astmamedicin.

Patienter som også er hiv-inficerede: Fortæl din læge hvis du er i anti-hiv-behandling.

Mælkesyreacidose og forværret leverfunktion er bivirkninger, som forbindes med "Highly Active Anti-Retroviral Therapy", HAART, som er en hiv-behandling. Hvis du bliver behandlet med HAART, og i tillæg dertil skal behandles med Pegasys og ribavirin kan det forøge risikoen for mælkesyreacidose eller leversvigt. Din læge vil overvåge dig for tegn og symptomer for disse tilstande. Patienter, som får zidovudin i kombination med ribavirin og interferon alfa, har øget risiko for at udvikle blodmangel (anæmi). Patienter, som får azathioprin i kombination med ribavirin og peginterferon, har øget risiko for at udvikle alvorlige blodsygdomme. Vær opmærksom på også at læse indlægssedlen for ribavirin.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Når Pegasys gives sammen med ribavirin, skal både mandlige og kvindelige patienter være yderst påpasselige i deres seksuelle aktivitet, hvis der er en mulighed for, at kvinden kan blive gravid, idet ribavirin kan være yderst skadelig for det ufødte barn:

- hvis du er en **kvinde** i den fertile alder og tager Pegasys sammen med ribavirin, skal du have foretaget en graviditetstest, der er negativ, før behandlingen påbegyndes, hver måned under behandlingen og i hver af de 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende en effektiv præventionsform i hele den periode, du er i behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager Pegasys sammen med ribavirin, må du ikke have sex med en gravid kvinde, medmindre du anvender kondom. Dette vil mindske risikoen for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid på nuværende tidspunkt, men er i den fertile alder, skal hun have foretaget graviditetstest hver måned under behandlingen og i hver af de 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du eller din partner skal anvende en effektiv præventionsform i hele den periode, du er i behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for lægemidler.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. Du må derfor ikke amme, hvis du tager Pegasys. Hvis du samtidig får ribavirin, vær da særlig opmærksom på de respektive indlægssedler for lægemidler, der indeholder ribavirin.

Læs også indlægssedlerne for de lægemidler, som anvendes i kombination med Pegasys.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig omtåget, træt eller konfus, mens du tager Pegasys.

Pegasys indeholder benzylalkohol, polysorbat 80 og natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg benzylalkohol pr. hætteglas, svarende til 10 mg/ml.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er blevet forbundet med risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder åndedrætsbesvær (kaldet "*gasping syndrome*") hos unge børn. Pegasys må ikke gives til for tidligt fødte babyer, nyfødte eller børn op til 3 år.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer eller hvis du har lever- eller nyresygdomme. Det skyldes, at store mængder af benzylalkohol kan ophobe sig i kroppen, og kan give bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose")

Dette lægemiddel indeholder 0,05 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,05 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Pegasys

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering af Pegasys

Lægen har fastsat den nøjagtige dosis Pegasys efter dine individuelle behov og lægen vil fortælle dig, hvor ofte du skal anvende det. Om nødvendigt, kan dosis blive ændret under behandlingen. Overskrid ikke den anbefalede dosis.

Pegasys gives kun alene, hvis du af en eller anden årsag ikke kan tage ribavirin.

Når Pegasys gives alene eller i kombination med ribavirin, gives det normalt i en dosis på 180 mikrogram én gang om ugen.

Varigheden af kombinationsbehandlingen varierer fra 4 til 18 måneder, afhængig af den type virus du er smittet med, din respons på behandlingen og om du er blevet behandlet før. Tjek det hos din læge og følg den anbefalede behandlingsvarighed.

Injektion med Pegasys skal normalt gives ved sengetid.

Brug hos børn og unge

Din læge har fastsat den nøjagtige dosis Pegasys for dit barn, og lægen vil fortælle dig, hvor ofte dit barn skal anvende det. Den sædvanlige dosis af Pegasys er baseret på dit barns højde og vægt. Om nødvendigt, kan dosis blive ændret under behandlingen. Det anbefales at bruge Pegasys fyldte injektionssprøjter til børn og unge, idet de tillader dosisjusteringer. Overskrid ikke den anbefalede dosis.

Varigheden af kombinationsbehandling hos børn med kronisk hepatitis C varierer fra 6 til 12 måneder, afhængig af den type virus dit barn er smittet med og barnets respons på behandlingen. Varigheden af Pegasys behandlingen for kronisk hepatitis B er 48 uger. Forhør dig hos din læge og følg den anbefalede varighed af behandlingen. Pegasys injektion gives normalt ved sengetid.

Pegasys er beregnet til subkutan anvendelse (under huden). Det betyder, at Pegasys injiceres med en kort kanyler i fedtvævet under huden på maven eller låret. Hvis du selv injicerer lægemidlet, vil du blive instrueret i, hvordan injektionen skal gives. Der findes en detaljeret brugsanvisning i slutningen af denne indlægsseddel (se "Hvordan foretages injektion af Pegasys").

Anvend Pegasys nøjagtigt og i så lang tid, som lægen har foreskrevet det.
Hvis du mener, at virkningerne af Pegasys er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Kombinationsbehandling med ribavirin ved kronisk hepatitis C

Hvis Pegasys gives i kombination med ribavirin, skal du følge den dosering, som din læge har anbefalet.

Kombinationsbehandling med andre lægemidler ved kronisk hepatitis C

Hvis Pegasys gives i kombination med andre lægemidler, skal du følge den dosering, som din læge har anbefalet, og læse indlægssedlerne for de andre lægemidler.

Hvis du har brugt for meget Pegasys

Kontakt din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Pegasys

Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 1-2 dage efter, den var planlagt, skal du injicere den anbefalede dosis så hurtigt som muligt. Giv den næste injektion på den planlagte dag.

Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 3-5 dage efter, den var planlagt, skal du injicere den anbefalede dosis så hurtigt som muligt. Tag de næste doser med 5 dages mellemrum, indtil du igen når den planlagte ugedag.

Eksempelvis: Normalt tager du den ugentlige Pegasys-injektion om mandagen. Om fredagen kommer du i tanker om, at du glemte at tage injektionen om mandagen (4 dage senere). Du skal nu tage injektionen om fredagen så hurtigt som muligt og tage den næste injektion om onsdagen (5 dage senere). Næste injektion tages om mandagen, 5 dage efter injektionen om onsdagen. Du er nu tilbage i dit regelmæssige skema og skal fortsætte dine injektioner hver mandag.

Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 6 dage efter, den var planlagt, skal du vente med at tage den indtil næste dag, som er din normalt planlagte dag.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp med hensyn til, hvad du skal gøre, hvis du glemmer at tage en Pegasys-dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle patienter bliver deprimerede, når de tager Pegasys alene eller i kombination med ribavirin, og nogle patienter har haft selvmordstanker eller er blevet aggressive (nogle gange rettet mod andre såsom tanker om at true andre på livet). Nogle patienter har endog begået selvmord. Søg omgående behandling, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller får selvmordstanker eller hvis din adfærd ændrer sig. Måske bør du overveje at bede et medlem af familien eller en god ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din adfærd.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Nogle børn og unge behandlet med Pegasys for kronisk hepatitis B i 48 uger voksede ikke eller tog ikke på i vægt som forventet for deres alder. Det vides endnu ikke, om de vil vende tilbage til deres forventede højde og vægt efter afsluttet behandling.

Efter op til et års behandling med Pegasys i kombination med ribavirin er det set, at nogle børn og unge med kronisk hepatitis C ikke er vokset eller har taget på i vægt som forventet. Efter afslutning af behandlingen opnåede de fleste børn deres forventede højde inden for to år, og hovedparten af de resterende børn inden for seks år efter afsluttet behandling. Der er dog stadig en mulighed for, at Pegasys kan påvirke børnenes voksenalder.

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende bivirkninger: Svære brystmerter, vedvarende hoste, uregelmæssige hjerteslag, åndedrætsbesvær, konfusion, depression, svære mavesmerter, blod i afføringen (eller sort, tjærefarvet afføring), svær næseblod, feber eller kulderystelser eller problemer med synet. Disse bivirkninger kan være alvorlige og du kan få brug for øjeblikkelig lægehjælp.

Meget almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter) er:

Metabolisme: Appetitløshed

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Du føler dig deprimeret (føler dig ringe, tænker dårligt om dig selv eller føler dig håbløs), angst, søvnløshed, hovedpine, koncentrationsbesvær og svimmelhed
Luftveje: Hoste, kortåndethed

Fordøjelsessystemet: Diarré, kvalme og mavesmerter

Hud: Hårtab og hudreaktioner (herunder kløe, dermatitis og tør hud)

Muskler og knogler: Smerter i led og muskler

Almene symptomer: Feber, slaphed, træthed, rystelser, kuldegysninger, smerter, irritation på injektionsstedet og irritabilitet (bliver let sur)

Almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter) er:

Infektioner: Svampeinfektioner, virale og bakterielle infektioner. Infektion i de øvre luftveje, bronkitis, svampeinfektion i munden og herpes (en almindelig tilbagevendende virusinfektion omkring læber og mund)

Blod: Nedsat antal blodplader (påvirker blodets størkningsevne), blodmangel (nedsat antal røde blodceller) og forstørrede lymfekirtler

Hormonsystemet: For stærk og for svag funktion af skjoldbruskkirtlen

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Ændring i følelser og stemningsleje, vrede, nervøsitet, nedsat seksuallyst, svækket hukommelse, besvimelse, nedsat muskelstyrke, migræne, følelsesløshed samt prikken og brændende fornemmelse, rysten, smagsforstyrrelser, mareridt, søvnighed

Øjne: Sløret syn, smerter i øjnene, øjenbetændelse og tørre øjne

Øre: Øresmerter

Hjerte og blodkar: Hurtig hjerterytme, pulserende hjerteslag, hævede ekstremiteter, rødmen

Luftveje: Kortåndethed ved bevægelse, næseblod, betændelse i næse og hals, infektion i næsen og bihulerne (luftfyldte områder fundet i knoglerne i hoved og ansigt), løbende næse, halsbetændelse

Fordøjelsessystemet: Opkastning, mavebesvær, synkebesvær, sår i munden, blødning i gummerne, betændelse i tunge og mund, flatulens (overskud af luft eller gasser i tarmene), mundtørhed og væggtab

Hud: Udslæt, øget svedtendens, psoriasis, nældefeber, eksem, lysfølsomhed, nattesved

Muskler og knogler: Rygsmerter, inflammation i led (betændelseslignende reaktion), muskelsvaghed, knoglesmerter, nakkesmerter, muskelsmerter, muskelkramper

Det reproduktive system: Impotens (manglende evne til at opretholde en erektion)

Almene reaktioner: Brystmerter, influenza-lignende symptomer, utilpashed, ekstrem træthed, hedeestigninger, tørst

Ikke almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter) er:

Infektioner: Lungeinfektion, hudinfektion

Godartede samt ondartede svulster: Leversvulst

Immunsystemet: Sarcoidose (områder med betændt væv over hele kroppen) og betændelse i skjoldbruskkirtlen

Hormonsystemet: Diabetes (højt indhold af sukker i blodet)

Metaboliske forstyrrelser: Dehydrering

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Selvmordstanker og hallucinationer, perifer neuropati (forstyrrelser i nerverne der påvirker ben og arme)

Øjne: Blødning i nethinden (bagsiden af øjet)

Øre: Høretab
Hjerte og blodkar: Højt blodtryk
Luftveje: Hiven efter vejret
Fordøjelsessystemet: Blødning i mave-tarmkanalen
Lever: Dårlig leverfunktion

Sjældne bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter) er:

Infektioner: Hjerterinfektion og infektion i det ydre øre
Blod: Svær nedsættelse i antallet af røde blodceller, hvide blodceller samt blodplader
Immunsystemet: Svær allergisk reaktion, systemisk lupus erythematosus (en sygdom hvor kroppen angriber egne celler) og kronisk leddegigt (en autoimmun sygdom)
Hormonsystemet: Diabetisk ketoacidose (en komplikation, der skyldes ukontrolleret diabetes)
Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Selvmord og psykotiske forstyrrelser (svære problemer med personligheden og forringelse af normal social funktion), koma (en dyb vedvarende bevidstløshedstilstand), krampeanfald og ansigtsslammelse (svækkelse af ansigtsmusklerne)
Øjne: Betændelse i og hævelse af synsnerven, betændelse i nethinden og sår på hornhinden
Hjerte og blodkar: Hjerteranfald, hjertesvigt, smerter i hjertet, hurtig hjerterytme, rytmeforstyrrelser eller betændelse i hjertets beklædning og hjertemuskel, hjerneblødning og betændelse i blodkarrene
Luftveje: Interstitiel pneumoni (lungebetændelse inklusive dødelig udgang) og blodprop i lungerne
Fordøjelsessystemet: Mavesår og betændelse i bugspytkirtlen
Lever: Nedsat leverfunktion, betændelse i galdegangen og fedtlever
Muskler og knogler: Muskelbetændelse
Nyrer: Nedsat nyrefunktion
Traumer og forgiftninger: Overdosering

Meget sjældne bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter) er:

Blod: Aplastisk anæmi (svigt i knoglemarvens produktion af røde blodceller, hvide blodceller og blodplader).
Immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopenisk purpura (flere blå mærker, blødning, nedsat antal blodplader, blodmangel og ekstrem svaghed)
Øjne: Synstab
Hud: Toksisk epidermal nekrolyse/Stevens-Johnsons syndrom/erytem multiforme (en række udslæt med forskellige sværhedsgrader, herunder dødsfald, som kan være forbundet med blister i munden, næsen, øjnene og andre slimhinder samt afstødning af væv fra de angrebne hudområder) og angioødem (hævelse af hud og slimhinder).

Bivirkninger, hvor frekvensen ikke kendes:

Blod: *Pure red cell aplasia* (en alvorlig form for blodmangel, hvor produktionen af de røde blodceller er nedsat eller ophørt). Det kan give symptomer, såsom en følelse af at være meget træt og uden energi.
Immunsystemet: Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en sjælden sygdom karakteriseret ved tab af syn, hørelse og hudpigmentering, afstødelse af transplanteret lever eller nyre).
Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Mani (episoder med overdrevet opstemthed) og manio-depressiv sindslidelse (episoder med overdreven opstemthed, som veksler med tungsind og håbløshed), tanker om at true andre på livet, slagtilfælde
Øjne: Sjælden form for løsrivelse af nethinden med væske i nethinden.
Hjerte og blodkar: Perifer iskæmi (utilstrækkelig blodtilførsel til arme og ben)
Fordøjelsessystemet: Iskæmisk colitis (utilstrækkelig blodforsyning til tarmene), ændring af farven på tungen
Muskler og knogler: Alvorlig muskelskade og muskelsmerte.
Luftveje: Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette

kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med Pegasys.

Hvis Pegasys anvendes som eneste præparat hos patienter med hepatitis B eller C forekommer nogle af disse bivirkninger sjældnere.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du opdager, at hætteglasset eller pakningen er beskadiget, hvis opløsningen er uklar, eller hvis den indeholder partikler, eller hvis den ikke er farveløs eller lysegul, men har en anden farve.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pegasys indeholder

- Aktivt stof: peginterferon alfa-2a. Hvert hætteglas med 1,0 ml opløsning indeholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Pegasys findes som injektionsvæske, opløsning i et hætteglas (1 ml). Det findes i pakninger, der indeholder 1 eller 4 enkelt dosis hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

Fremstiller

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Hvordan foretages injektion af Pegasys

Nedenstående anvisninger forklarer, hvordan Pegasys enkeltdosishætteglas anvendes, når du skal give dig selv eller dit barn injektionen. Læs anvisningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Lægen eller dennes assistent vil instruere dig i, hvordan du giver injektionerne.

Forberedelser

Vask hænderne grundigt, før du foretager dig yderligere:

Tag de nødvendige ting frem, før du påbegynder injektionen:

Indlagt i pakningen:

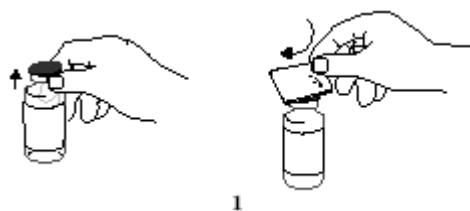
- et hætteglas med Pegasysopløsning til injektion

Ikke indlagt i pakningen:

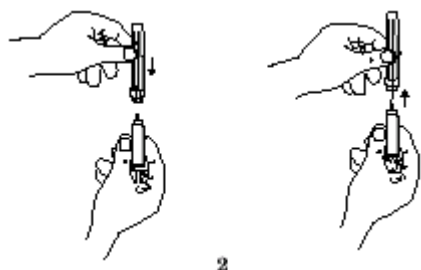
- en 1 ml sprøjte
- en lang kanyle til at trække Pegasys op af hætteglasset
- en kort kanyle til subkutan injektion
- et stykke vat
- et lille plaster eller steril gaze
- hæfteplaster
- en beholder til affald

Afmåling af Pegasysdosis

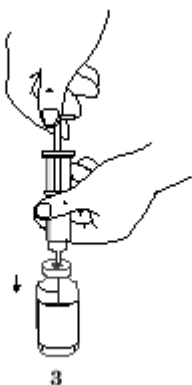
- Fjern beskyttelseshætten fra Pegasys hætteglasset (1).



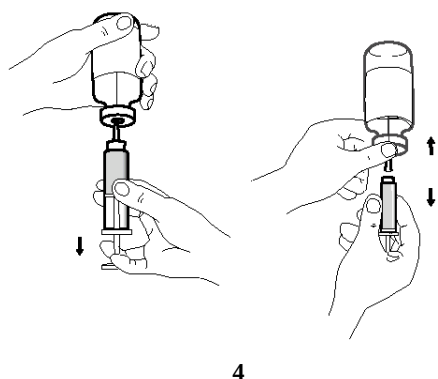
- Rens gummiet på toppen af hætteglasset med et stykke rensesvat. Du kan gemme vattet til at rense huden, hvor du vil injicere Pegasys.
- Tag sprøjten ud af pakningen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten.
- Tag den lange kanyle og sæt den fast på spidsen af sprøjten (2).



- Fjern beskyttelseshætten fra kanylen uden at røre ved kanylen og behold sprøjten med kanylen i hånden.
- Stik kanylen gennem gummihætten på toppen af hætteglasset med Pegasys (3).

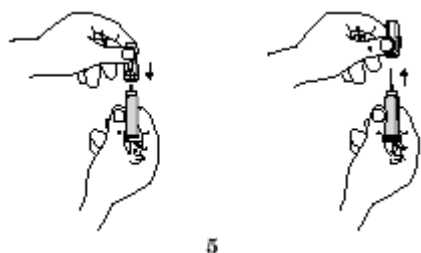


- Hold hætteglas og sprøjte i den ene hånd og vend hætteglasset opad og sprøjten nedad (4).



Med sprøjten pegende opad forvisser du dig om, at kanylens spids befinder sig i Pegasysopløsningen. Den anden hånd har du fri til at bevæge sprøjtenes stempel.

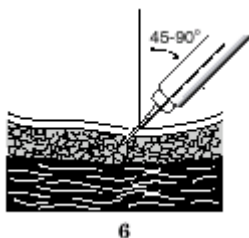
- Træk langsomt stemplet tilbage for at trække lidt mere end den ordinerede dosis op i sprøjten.
- Hold sprøjten med kanylen i hætteglasset pegende opad og fjern, uden at røre ved spidsen af sprøjten, sprøjten fra den lange kanyle, mens kanylen bliver i hætteglasset.
- Tag den korte kanyle og sæt den fast på spidsen af sprøjten (5).



- Fjern beskyttelseshætten fra kanylen på sprøjten.
- Tjek sprøjten for luftbobler. Hvis du bemærker luftbobler, skal du langsomt trække stemplet tilbage. For at fjerne luftboblerne skal du holde sprøjten med kanylen pegende opad. Bank let på sprøjten for at få boblerne op til toppen. Skub langsomt stemplet op til den korrekte dosis. Sæt beskyttelseshætten tilbage på kanylen og anbring sprøjten i vandret stilling, indtil den skal bruges.
- Sørg for, at opløsningen har stuetemperatur, før injektionen eller varm sprøjten mellem håndfladerne.
- Undersøg opløsningen visuelt før administrationen: Anvend den ikke, hvis den er misfarvet, eller hvis den indeholder partikler. Du er nu klar til at injicere en dosis.

Injektion af opløsningen

- Vælg et injektionssted på maven eller låret (bortset fra navlen eller taljen). Skift injektionssted hver gang.
- Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages, med et stykke vat.
- Vent til huden er tør.
- Fjern beskyttelseshætten fra kanylen.
- Klem med den ene hånd en løs hudfold sammen. Tag sprøjten i den anden hånd, ligesom du holder på en blyant.
- Stik kanylen helt ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90° (6).



- Injicer opløsningen ved blidt at skubbe stemplet helt i bund.
- Træk kanylen ud af huden.
- Tryk på injektionsstedet med en lille bandage eller med et sterilt gazebind, om nødvendigt i et par sekunder.

Lad være med at massere injektionsstedet. Hvis det bløder, dækkes til med et plaster.

Bortskaffelse af injektionsmaterialet

Sprøjten, kanylen og al injektionsmateriale er beregnet til engangsbrug og skal bortkastes efter injektionen. Anbring sprøjten og kanylen sikkert i en lukket beholder. Spørg lægen, sygehuset eller apotekspersonalet om en egnet beholder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte
peginterferon alfa-2a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pegasys til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pegasys
3. Sådan skal du bruge Pegasys
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pegasys indeholder det aktive indholdsstof peginterferon alfa-2a, som er et langtidsvirkende interferon. Interferon er et proteinstof, som modificerer responset fra kroppens immunsystem for at hjælpe til med at bekæmpe infektioner og svære sygdomme samt for at blokere væksten af kræftceller.

Pegasys anvendes til behandling af polycythaemia vera eller essentiel trombocytæmi hos voksne. Polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi er sjældne cancerformer, hvor knoglemarven producerer for mange røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne).

Polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi: Pegasys anvendes alene.

Pegasys anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B eller kronisk hepatitis C hos voksne. Det anvendes også til behandling af kronisk hepatitis B hos børn og unge, som er 3 år og ældre, samt kronisk hepatitis C hos børn og unge, som er 5 år og ældre, og som ikke er blevet behandlet før. Både kronisk hepatitis B og C er virusinfektioner i leveren.

Kronisk hepatitis B: Pegasys anvendes normalt alene.

Kronisk hepatitis C: Pegasys anvendes i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.

Læs også indlægssedlerne for de lægemidler, som anvendes i kombination med Pegasys.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Pegasys

brug ikke Pegasys

- hvis du er allergisk over for peginterferon alfa-2a, andre interferoner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pegasys (angivet i punkt 6).

- hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller har været indlagt på hospitalet med alvorlige brystmerter inden for de seneste seks måneder.
- hvis du nogensinde har haft en autoimmun sygdom (såsom reumatoid arthritis, psoriasis eller inflammatorisk tarmsygdom).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er kontrolleret med lægemidler.
- hvis du har fremskreden leversygdom og din lever ikke fungerer, som den skal (f.eks. hvis din hud bliver gul).
- hvis patienten er et barn under 3 år.
- hvis patienten er et barn, som på et tidspunkt har haft en alvorlig psykiatrisk lidelse såsom svær depression eller selvmordstanker.
- hvis du har infektioner med både hepatitis C og hiv og din lever ikke fungerer, som den skal (f.eks. hvis din hud bliver gul).
- hvis du bliver behandlet med telbivudin, som er et lægemiddel mod hepatitis B-infektion (se "Brug af andre lægemidler sammen med Pegasys").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Pegasys

- hvis du har haft en alvorlig nervesygdom eller psykisk lidelse.
- hvis du nogensinde har haft en depression eller symptomer på depression (f.eks. føler dig nedtrykt, modløs osv.).
- hvis du er voksen og har eller tidligere har haft et stofmisbrug (f.eks. alkohol eller narkotika/medicin).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandlingen med Pegasys.
- hvis du har andre problemer med leveren end hepatitis B eller C.
- hvis du har sukkersyge eller forhøjet blodtryk, vil lægen måske bede dig om at blive undersøgt af en øjenlæge.
- hvis du har fået at vide at du har VKH-syndrom
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, som ikke kan kontrolleres med medicin.
- hvis du nogensinde har haft blodmangel.
- hvis du har fået en organtransplantation (lever eller nyre) eller er indstillet til at blive transplanteret i den nærmeste fremtid.
- hvis du også er smittet med hiv og behandles med anti-hiv-medicin.
- hvis du har afbrudt tidligere behandling af hepatitis C på grund af blodmangel eller lav blodprocent.

Når din behandling med Pegasys er påbegyndt, skal du kontakte lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet:

- hvis du får symptomer forbundet med depression (f.eks. er ked af det, føler dig nedtrykt osv.) (se punkt 4).
- hvis du mærker forandringer med synet.
- hvis du får symptomer på forkølelse eller andre luftvejsinfektioner (som f.eks. hoste, feber eller åndenød).
- hvis du tror, du er ved at få en infektion (som f.eks. lungebetændelse), da du forbigående kan være mere udsat for at få en infektion, mens du får Pegasys.
- kontakt lægen med det samme, hvis du får tegn på blødning eller uventede blå mærker.
- søg straks lægehjælp, hvis du får symptomer på en svær allergisk reaktion (såsom åndenød, hiven efter vejret eller kløende udslæt), mens du får dette lægemiddel.
- hvis du udvikler symptomer på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom: kombination af symptomer i form af stivhed i nakken, hovedpine, tab af farve i hud eller hår, øjenforstyrrelse (såsom uklart syn) og/eller problemer med hørelsen (såsom ringen for ørerne).

Under behandlingen vil din læge regelmæssigt tage blodprøver for at undersøge evt. ændringer i dine hvide blodceller (celler der bekæmper infektion), røde blodceller (celler der bærer ilt), blodplader (celler der får blodet til at størkne), leverfunktionen, glukose (blodsukkeret) eller ændringer i andre laboratorieværdier.

Sygdomme i tænder og gummer, som kan medføre tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der får behandling med Pegasys, samtidigt med ribavirin. Mundtørhed kan endvidere have en skadelig virkning på tænder og belægninger i munden under langtidsbehandling med kombinationen af Pegasys og ribavirin. Du bør børste dine tænder grundigt 2 gange om dagen og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Endvidere oplever nogle patienter opkastning. Hvis du oplever dette, så skyl munden grundigt efterfølgende.

Børn og unge

Indikation for polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi:

Pegasys må ikke gives til børn og unge, da der ikke foreligger oplysninger om brugen af Pegasys til denne aldersgruppe for disse indikationer.

Indikation for kronisk hepatitis B og C:

Anvendelse af Pegasys er begrænset til børn og unge med kronisk hepatitis C som er 5 år og ældre, eller børn og unge med kronisk hepatitis B, som er 3 år og ældre. Pegasys må ikke gives til børn under 3 år, fordi det indeholder benzylalkohol og kan forårsage giftige reaktioner og allergiske reaktioner hos disse børn.

- **Hvis dit barn har eller har haft en psykiatrisk sygdom, skal du tale med din læge, som vil monitorere dit barn for symptomer på depression (se punkt 4).**
- **Dit barn kan have langsommere vækst og udvikling, mens barnet får Pegasys (se punkt 4).**

Brug af andre lægemidler sammen med Pegasys

Tag ikke Pegasys, hvis du tager telbivudin (se "Tag ikke Pegasys"), da kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, prikken og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Kombinationen af Pegasys og telbivudin er derfor kontraindiceret. Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du bliver behandlet med telbivudin. Du skal fortælle det til lægen, hvis du tager astmamedicin, fordi det kan være nødvendigt at ændre dosis af din astmamedicin.

Patienter som også er hiv-inficerede: Fortæl din læge hvis du er i anti-hiv-behandling. Mælkesyreacidose og forværrer leverfunktion er bivirkninger, som forbindes med "Highly Active Anti-Retroviral Therapy", HAART, som er en hiv-behandling. Hvis du bliver behandlet med HAART, og i tillæg dertil skal behandles med Pegasys og ribavirin kan det forøge risikoen for mælkesyreacidose eller leversvigt. Din læge vil overvåge dig for tegn og symptomer for disse tilstande. Patienter, som får zidovudin i kombination med ribavirin og interferon alfa, har øget risiko for at udvikle blodmangel (anæmi). Patienter, som får azathioprin i kombination med ribavirin og peginterferon, har øget risiko for at udvikle alvorlige blodsygdomme. Vær opmærksom på også at læse indlægssedlen for ribavirin.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Når Pegasys gives sammen med ribavirin, skal både mandlige og kvindelige patienter være yderst påpasselige i deres seksuelle aktivitet, hvis der er en mulighed for, at kvinden kan blive gravid, idet ribavirin kan være yderst skadelig for det ufødte barn:

- hvis du er en **kvinde** i den fertile alder og tager Pegasys sammen med ribavirin, skal du have foretaget en graviditetstest, der er negativ, før behandlingen påbegyndes, hver måned under behandlingen og i hver af de 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende en effektiv præventionsform i hele den periode, du er i behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge.

- hvis du er en **mand**, der tager Pegasys sammen med ribavirin, må du ikke have sex med en gravid kvinde, medmindre du anvender kondom. Dette vil mindske risikoen for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid på nuværende tidspunkt, men er i den fertile alder, skal hun have foretaget graviditetstest hver måned under behandlingen og i hver af de 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du eller din partner skal anvende en effektiv præventionsform i hele den periode, du er i behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for lægemidler. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. Du må derfor ikke amme, hvis du tager Pegasys. Hvis du samtidig får ribavirin, vær da særlig opmærksom på de respektive indlægssedler for lægemidler, der indeholder ribavirin.

Læs også indlægssedlerne for de lægemidler, som anvendes i kombination med Pegasys.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig omtåget, træt eller konfus, mens du tager Pegasys.

Pegasys indeholder benzylalkohol, polysorbat 80 og natrium

Dette lægemiddel indeholder 5 mg benzylalkohol i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 10 mg/ml.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er blevet forbundet med risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder åndedrætsbesvær (kaldet "*gasping syndrome*") hos unge børn. Pegasys må ikke gives til for tidligt fødte babyer, nyfødte eller børn op til 3 år.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer eller hvis du har lever- eller nyresygdomme. Det skyldes, at store mængder af benzylalkohol kan ophobe sig i kroppen, og kan give bivirkninger (kaldet "*metabolisk acidose*")

Dette lægemiddel indeholder 0,025 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,05 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Pegasys

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering af Pegasys

Lægen har fastsat den nøjagtige dosis Pegasys efter dine individuelle behov og lægen vil fortælle dig, hvor ofte du skal anvende det. Om nødvendigt, kan dosis blive ændret under behandlingen. Overskrid ikke den anbefalede dosis.

Polycythaemia vera og essentiel trombocytæmi hos voksne

Pegasys til behandling af polycythaemia vera eller essentiel trombocytæmi gives alene med den anbefalede startdosis på 45 mikrogram én gang ugentligt subkutan og titreres normalt i trin på 45 mikrogram hver måned til maksimalt 180 mikrogram subkutan én gang ugentligt. Dosis kan tilpasses og/eller administrationsintervallet forlænges af din læge.

Hepatitis B og C hos voksne

Pegasys gives kun alene, hvis du af en eller anden årsag ikke kan tage ribavirin.

Når Pegasys gives alene eller i kombination med ribavirin, gives det normalt i en dosis på 180 mikrogram én gang om ugen. Se også afsnittene nedenunder for kombinationsbehandlinger. Varigheden af kombinationsbehandlingen varierer fra 4 til 18 måneder, afhængig af den type virus du er smittet med, din respons på behandlingen og om du er blevet behandlet før.

Tjek det hos din læge og følg den anbefalede behandlingsvarighed.
Injektion med Pegasys skal normalt gives ved sengetid.

Brug hos børn og unge

Hepatitis B (fra 3 år) og hepatitis C (fra 5 år)

Din læge har fastsat den nøjagtige dosis Pegasys for dit barn, og lægen vil fortælle dig, hvor ofte dit barn skal anvende det. Den sædvanlige dosis af Pegasys er baseret på dit barns højde og vægt. Om nødvendigt, kan dosis blive ændret under behandlingen. Det anbefales at bruge Pegasys fyldte injektionssprøjter til børn og unge, idet de tillader dosisjusteringer. Overskrid ikke den anbefalede dosis.

Varigheden af kombinationsbehandling hos børn med kronisk hepatitis C varierer fra 6 til 12 måneder, afhængig af den type virus dit barn er smittet med og barnets respons på behandlingen. Varigheden af Pegasys behandlingen for kronisk hepatitis B er 48 uger. Forhør dig hos din læge og følg den anbefalede varighed af behandlingen. Pegasys injektion gives normalt ved sengetid.

Pegasys er beregnet til subkutan anvendelse (under huden). Det betyder, at Pegasys injiceres med en kort kanyl i fedtvævet under huden på maven eller låret. Hvis du selv injicerer lægemidlet, vil du blive instrueret i, hvordan injektionen skal gives. Der findes en detaljeret brugsanvisning i slutningen af denne indlægsseddel (se "Hvordan foretages injektion af Pegasys").

Anvend Pegasys nøjagtigt og i så lang tid, som lægen har foreskrevet det.
Hvis du mener, at virkningerne af Pegasys er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Kombinationsbehandling med ribavirin ved kronisk hepatitis C (alle patienter fra 5 år)

Hvis Pegasys gives i kombination med ribavirin, skal du følge den dosering, som din læge har anbefalet.

Kombinationsbehandling med andre lægemidler ved kronisk hepatitis C (alle patienter fra 5 år)

Hvis Pegasys gives i kombination med andre lægemidler, skal du følge den dosering, som din læge har anbefalet, og læse indlægssedlerne for de andre lægemidler.

Hvis du har brugt for meget Pegasys

Kontakt din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Pegasys

Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 1-2 dage efter, den var planlagt, skal du injicere den anbefalede dosis så hurtigt som muligt. Giv den næste injektion på den planlagte dag.

Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 3-5 dage efter, den var planlagt, skal du injicere den anbefalede dosis så hurtigt som muligt. Tag de næste doser med 5 dages mellemrum, indtil du igen når den planlagte ugedag.

Eksempelvis: Normalt tager du den ugentlige Pegasys-injektion om mandagen. Om fredagen kommer du i tanker om, at du glemte at tage injektionen om mandagen (4 dage senere). Du skal nu tage injektionen om fredagen så hurtigt som muligt og tage den næste injektion om onsdagen

(5 dage senere). Næste injektion tages om mandagen, 5 dage efter injektionen om onsdagen. Du er nu tilbage i dit regelmæssige skema og skal fortsætte dine injektioner hver mandag.
Hvis du opdager, at du har glemt injektionen 6 dage efter, den var planlagt, skal du vente med at tage den indtil næste dag, som er din normalt planlagte dag.
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har brug for hjælp med hensyn til, hvad du skal gøre, hvis du glemmer at tage en Pegasys-dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle patienter bliver deprimerede, når de tager Pegasys alene eller i kombination med ribavirin, og nogle patienter har haft selvmordstanker eller er blevet aggressive (nogle gange rettet mod andre såsom tanker om at true andre på livet). Nogle patienter har endog begået selvmord. Søg omgående behandling, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller får selvmordstanker eller hvis din adfærd ændrer sig. Måske bør du overveje at bede et medlem af familien eller en god ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din adfærd.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Nogle børn og unge behandlet med Pegasys for kronisk hepatitis B i 48 uger voksede ikke eller tog ikke på i vægt som forventet for deres alder. Det vides endnu ikke, om de vil vende tilbage til deres forventede højde og vægt efter afsluttet behandling.

Efter op til et års behandling med Pegasys i kombination med ribavirin er det set, at nogle børn og unge med kronisk hepatitis C ikke er vokset eller har taget på i vægt som forventet. Efter afslutning af behandlingen opnåede de fleste børn deres forventede højde inden for to år, og hovedparten af de resterende børn inden for seks år efter afsluttet behandling. Der er dog stadig en mulighed for, at Pegasys kan påvirke børnenes voksenalder.

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende bivirkninger: Svære bryst smerter, vedvarende hoste, uregelmæssige hjerteslag, åndedrætsbesvær, konfusion, depression, svære mavesmerter, blod i afføringen (eller sort, tjærefarvet afføring), svær næseblod, feber eller kulderystelser eller problemer med synet. Disse bivirkninger kan være alvorlige og du kan få brug for øjeblikkelig lægehjælp.

Meget almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter) er:

Metabolisme: Appetitløshed

Psykiske forstyrrelser og nervesystemet: Du føler dig deprimeret (føler dig ringe, tænker dårligt om dig selv eller føler dig håbløs), angst, søvnløshed, hovedpine, koncentrationsbesvær og svimmelhed

Luftveje: Hoste, kortåndethed

Fordøjelsessystemet: Diarré, kvalme og mavesmerter

Hud: Hårtab og hudreaktioner (herunder kløe, dermatitis og tør hud)

Muskler og knogler: Smerter i led og muskler

Almene symptomer: Feber, slaphed, træthed, rystelser, kuldegysninger, smerter, irritation på injektionsstedet og irritabilitet (bliver let sur)

Almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter) er:

Infektioner: Svampeinfektioner, virale og bakterielle infektioner. Infektion i de øvre luftveje, bronchitis, svampeinfektion i munden og herpes (en almindelig tilbagevendende virusinfektion omkring læber og mund)

Blod: Nedsat antal blodplader (påvirker blodets størkningsevne), blodmangel (nedsat antal røde blodceller) og forstørrede lymfekirtler

Hormonsystemet: For stærk og for svag funktion af skjoldbruskkirtlen

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Ændring i følelser og stemningsleje, vrede, nervøsitet, nedsat seksuallyst, svækket hukommelse, besvimelse, nedsat muskelstyrke, migræne, følelsesløshed samt prikken og brændende fornemmelse, rysten, smagsforstyrrelser, mareridt, søvnighed

Øjne: Sløret syn, smerter i øjnene, øjenbetændelse og tørre øjne

Øre: Øresmerter

Hjerte og blodkar: Hurtig hjerterytme, pulserende hjerteslag, hævede ekstremiteter, rødmen

Luftveje: Kortåndethed ved bevægelse, næseblod, betændelse i næse og hals, infektion i næsen og bihulerne (luftfyldte områder fundet i knoglerne i hoved og ansigt), løbende næse, halsbetændelse

Fordøjelsessystemet: Opkastning, mavebesvær, synkebesvær, sår i munden, blødning i gummerne, betændelse i tunge og mund, flatulens (overskud af luft eller gasser i tarmene), mundtørhed og vægttab

Hud: Udslæt, øget svedtendens, psoriasis, nældefeber, eksem, lysfølsomhed, nattesved

Muskler og knogler: Rygsmerter, inflammation i led (betændelseslignende reaktion), muskelsvaghed, knoglesmerter, nakkesmerter, muskelsmerter, muskelkramper

Det reproduktive system: Impotens (manglende evne til at opretholde en erektion)

Almene reaktioner: Brystmerter, influenza-lignende symptomer, utilpashed, ekstrem træthed, hedeftigninger, tørst

Ikke almindelige bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter) er:

Infektioner: Lungeinfektion, hudinfektion

Godartede samt ondartede svulster: Leversvulst

Immunsystemet: Sarcoidose (områder med betændt væv over hele kroppen) og betændelse i skjoldbruskkirtlen

Hormonsystemet: Diabetes (højt indhold af sukker i blodet)

Metaboliske forstyrrelser: Dehydrering

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Selvmordstanker og hallucinationer, perifer neuropati (forstyrrelser i nerverne der påvirker ben og arme)

Øjne: Blødning i nethinden (bagsiden af øjet)

Øre: Høretab

Hjerte og blodkar: Højt blodtryk

Luftveje: Hiven efter vejret

Fordøjelsessystemet: Blødning i mave-tarmkanalen

Lever: Dårlig leverfunktion

Sjældne bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter) er:

Infektioner: Hjerterinfektion og infektion i det ydre øre

Blod: Svær nedsættelse i antallet af røde blodceller, hvide blodceller samt blodplader

Immunsystemet: Svær allergisk reaktion, systemisk lupus erythematosus (en sygdom hvor kroppen angriber egne celler) og kronisk leddegigt (en autoimmun sygdom)

Hormonsystemet: Diabetisk ketoacidose (en komplikation, der skyldes ukontrolleret diabetes)

Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Selvmord og psykotiske forstyrrelser (svære problemer med personligheden og forringelse af normal social funktion), koma (en dyb vedvarende bevidstløshedstilstand), krampeanfald og ansigtsslammelse (svækkelse af ansigtsmusklerne)

Øjne: Betændelse i og hævelse af synsnerven, betændelse i nethinden og sår på hornhinden

Hjerte og blodkar: Hjerteanfald, hjertesvigt, smerter i hjertet, hurtig hjerterytme, rytmeforstyrrelser eller betændelse i hjertets beklædning og hjertemuskel, hjerneblødning og betændelse i blodkarrene
Luftveje: Interstitiel pneumoni (lungebetændelse inklusive dødelig udgang) og blodprop i lungerne
Fordøjelsessystemet: Mavesår og betændelse i bugspytkirtlen
Lever: Nedsat leverfunktion, betændelse i galdegangen og fedtlever
Muskler og knogler: Muskelbetændelse
Nyrer: Nedsat nyrefunktion
Traumer og forgiftninger: Overdosering

Meget sjældne bivirkninger efter kombinationen af Pegasys og ribavirin (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter) er:

Blod: Aplastisk anæmi (svigt i knoglemarvens produktion af røde blodceller, hvide blodceller og blodplader).
Immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopenisk purpura (flere blå mærker, blødning, nedsat antal blodplader, blodmangel og ekstrem svaghed)
Øjne: Synstab
Hud: Toksisk epidermal nekrolyse/Stevens-Johnsons syndrom/erytem multiforme (en række udslæt med forskellige sværhedsgrader, herunder dødsfald, som kan være forbundet med blister i munden, næsen, øjnene og andre slimhinder samt afstødning af væv fra de angrebne hudområder) og angioødem (hævelse af hud og slimhinder).

Bivirkninger, hvor frekvensen ikke kendes:

Blod: *Pure red cell aplasia* (en alvorlig form for blodmangel, hvor produktionen af de røde blodceller er nedsat eller ophørt). Det kan give symptomer, såsom en følelse af at være meget træt og uden energi.
Immunsystemet: Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en sjælden sygdom karakteriseret ved tab af syn, hørelse og hudpigmentering, afstødelse af transplanteret lever eller nyre).
Psyriske forstyrrelser og nervesystemet: Mani (episoder med overdrevet opstemthed) og manio-depressiv sindslidelse (episoder med overdreven opstemthed, som veksler med tungsind og håbløshed), tanker om at true andre på livet, slagtilfælde
Øjne: Sjælden form for løsrivelse af nethinden med væske i nethinden.
Hjerte og blodkar: Perifer iskæmi (utilstrækkelig blodtilførsel til arme og ben)
Fordøjelsessystemet: Iskæmisk colitis (utilstrækkelig blodforsyning til tarmene), ændring i farven på tungen
Muskler og knogler: Alvorlig muskelskade og muskelsmerte.
Luftveje: Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med Pegasys.

Hvis Pegasys anvendes som eneste præparat hos patienter med hepatitis B eller C forekommer nogle af disse bivirkninger sjældnere.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du opdager, at sprøjten, kanylen eller pakningen er beskadiget, hvis opløsningen er uklar, eller hvis den indeholder partikler, eller hvis den ikke er farveløs eller lysegul, men har en anden farve.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pegasys indeholder

- Aktivt stof: peginterferon alfa-2a. Hver fyldte injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 90, 135 eller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Pegasys findes som injektionsvæske, opløsning i en fyldt sprøjte (0,5 ml) med en særskilt kanyle.

Pegasys 90 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 90 mikrogram, 65 mikrogram, 45 mikrogram, 30 mikrogram, 20 mikrogram og 10 mikrogram. Findes i en pakning med 1 fyldt injektionssprøjte.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 135 mikrogram, 90 mikrogram og 45 mikrogram. Findes i en pakning med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsførte.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte

Injektionssprøjten er mærket med gradueringer svarende til en dosis på 180 mikrogram, 135 mikrogram og 90 mikrogram. Findes i en pakning med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsførte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

Fremstiller

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Hvordan foretages injektion af Pegasys

Nedenstående anvisninger forklarer, hvordan Pegasys fyldt injektionssprøjte anvendes, når du skal give dig selv eller dit barn injektionen. Læs anvisningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Lægen eller dennes assistent vil instruere dig i, hvordan du giver injektionerne.

Forberedelser

Vask hænderne grundigt, før du foretager dig yderligere.

Tag de nødvendige ting frem, før du påbegynder injektionen:

Indlagt i pakningen:

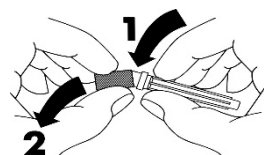
- en fyldt injektionssprøjte med Pegasys
- en kanyle

Ikke indlagt i pakningen:

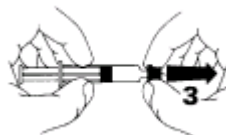
- et stykke vat
- et lille plaster eller steril gaze
- hæfteplaster
- en beholder til affald

Forbered sprøjten og kanylen til injektion

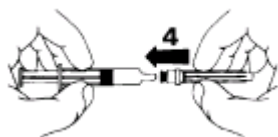
- Fjern den beskyttelseshætte, som dækker bagsiden af kanylen (1-2).



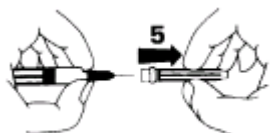
- Fjern gummihætten fra sprøjten (3). Rør ikke ved spidsen af sprøjten.



- Sæt kanylen fast på sprøjten spids (4).



- Fjern beskyttelseshætten fra kanylen (5).



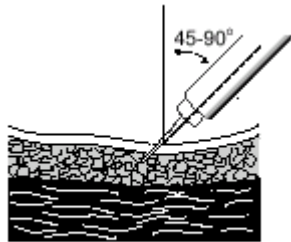
- Hold sprøjten, så kanylen peger opad for at fjerne luftbobler fra sprøjten. Bank let på sprøjten for at få boblerne op på toppen. Skub langsomt stemplet op til den korrekte dosis, hvor kanten af stemplet berører sprøjten. Sæt beskyttelseshætten tilbage på kanylen og anbring sprøjten i vandret stilling, indtil den skal bruges.

- Sørg for, at opløsningen har stuetemperatur, før injektionen eller varm sprøjten mellem håndfladerne.
- Undersøg opløsningen visuelt før administrationen: Anvend den ikke, hvis den er misfarvet, eller hvis den indeholder partikler.

Du er nu klar til at injicere en dosis.

Injektion af opløsningen

- Vælg et injektionssted på maven eller låret (bortset fra navlen eller taljen). Skift injektionssted hver gang.
- Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages, med et stykke vat.
- Vent til huden er tør.
- Fjern beskyttelseshætten fra kanylen.
- Klem med den ene hånd en løs hudfold sammen. Tag sprøjten i den anden hånd, ligesom du holder på en blyant.
- Stik kanylen helt ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90° **(6)**.



6

- Injicer opløsningen ved blidt at skubbe stemplet ned fra den passende graduering.
- Træk kanylen ud af huden.
- Tryk på injektionsstedet med en lille bandage eller med et sterilt gazebind, om nødvendigt i et par sekunder.

Lad være med at massere injektionsstedet. Hvis det bløder, dækkes til med et plaster.

Bortskaffelse af injektionsmaterialet

Sprøjten, kanylen og al injektionsmateriale er beregnet til engangsbrug og skal bortkastes efter injektionen. Anbring sprøjten og kanylen sikkert i en lukket beholder. Spørg lægen, sygehuset eller apotekspersonalet om en egnet beholder.