

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.

Hvert hætteglas giver 50 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.

Hvert hætteglas giver 80 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.

Hvert hætteglas giver 100 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.

Hvert hætteglas giver 120 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.

Hvert hætteglas giver 150 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

Det aktive stof er en covalent konjugering af rekombinant interferon alfa-2b* med monomethoxypolyethylenglycol. Potensen af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med et andet pegyleret eller ikke-peglyeret protein i samme terapeutiske gruppe (se pkt. 5.1).

*produceret ved hjælp af rDNA teknologi i *E. coli*-celler indeholdende et genetisk fremstillet plasmahybrid med et interferon alfa-2b-gen fra humane leukocytter.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 40 mg saccharose per 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.

Klar og farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne (3-stofsbehandling)

PegIntron i kombination med ribavirin og boceprevir (3-stofsbehandling) er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) genotype 1-infektion hos voksne patienter (18 år og ældre) med kompenseret leversygdom, der ikke tidligere har været i behandling, eller hvor tidligere behandling er mislykkedes (se pkt. 5.1).

Se produktresuméer (SPC'er) for ribavirin og boceprevir, når PegIntron skal bruges i kombination med disse lægemidler.

Voksne (2-stofsbehandling og monoterapi)

PegIntron er indiceret til behandling af voksne patienter (18 år og ældre) med CHC, som er positive med hensyn til hepatitis C-virus-RNA (hcv-RNA), inklusive patienter med kompenseret cirrose og/eller co-inficerede med klinisk stabil hiv (se pkt. 4.4).

PegIntron i kombination med ribavirin (2-stofsbehandling) er indiceret til behandling af CHC-infektion hos voksne patienter, der ikke tidligere har været i behandling, inklusive patienter med klinisk stabil hiv-co-infektion, og til voksne patienter, hvor tidligere kombinationsbehandling med interferon alfa (pegylet eller non-pegylet) plus ribavirin eller interferon alfa monoterapi er mislykkedes (se pkt. 5.1).

Interferon-monoterapi, inklusive PegIntron, er hovedsageligt indiceret i tilfælde af intolerance eller kontraindikation over for ribavirin.

Se SPC for ribavirin, når PegIntron skal bruges i kombination med ribavirin.

Pædiatrisk population (2-stofsbehandling)

PegIntron er, i kombination med ribavirin, indiceret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for hcv-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede vækstmæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Se SPC for ribavirin kapsler eller oral opløsning, når PegIntron skal anvendes i kombination med ribavirin.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør kun initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med hepatitis C.

Dosering

PegIntron bør indgives som en ugentlig subkutan injektion. Den indgivne dosis hos voksne afhænger af, om den anvendes som kombinationsbehandling (2-stofs- eller 3-stofsbehandling) eller som monoterapi.

PegIntron kombinationsbehandling (2-stofs- eller 3-stofsbehandling)

2-stofsbehandling (PegIntron med ribavirin): Kan anvendes til alle voksne og pædiatriske patienter i alderen tre år og ældre.

3-stofsbehandling (PegIntron med ribavirin og boceprevir): Kan anvendes til voksne patienter med genotype 1-CHC.

Voksne - dosering

PegIntron 1,5 mikrogram/kg/uge i kombination med ribavirin kapsler.

Den foreskrevne dosis PegIntron 1,5 µg/kg til anvendelse i kombination med ribavirin kan indgives efter vægt kategorier og styrken af PegIntron, som anført i **Tabel 1**. Ribavirin-kapsler skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser samtidig med et måltid (morgen og aften).

Tabel 1 - Dosering ved kombinationsbehandling*

Legemsvægt (kg)	PegIntron		Ribavirin-kapsler	
	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)	Total daglig ribavirin dosis (mg)	Antal kapsler (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 3 aften

c: 3 morgen, 3 aften

d: 3 morgen, 4 aften

* Se SPC for boceprevir for detaljer omkring, hvilken dosis boceprevir, der skal bruges ved 3-stofsbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighed - behandlingsnaive patienter

3-stofsbehandling: Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling: Forudsigelighed for vedvarende virologisk respons - Patienter inficeret med virus genotype 1, som ikke opnår ikke-detekterbar hcv-RNA eller demonstrerer tilstrækkeligt virologisk respons ved uge 4 eller 12, har en meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologisk responderende og bør evalueres for reponering (se også pkt. 5.1).

- Genotype 1:

- Patienter, som ikke har detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12, bør fortsætte behandlingen i yderligere ni måneder (dvs. i alt 48 uger).

- Patienter med detekterbar, men ≥ 2 log fald i hcv-RNA-niveau fra *baseline* ved behandlingsuge 12, bør revideres ved behandlingsuge 24, og hvis hcv-RNA ikke er målbart, bør de fortsætte hele behandlingsforløbet (dvs. i alt 48 uger). Dog bør det overvejes at afbryde behandlingen, hvis hcv-RNA stadig kan genfindes ved behandlingsuge 24.

- Undergruppen af patienter med genotype 1 og lav virusmængde (< 600.000 IE/ml), som bliver hcv-RNA-negative ved behandlingsuge 4, og som stadig er hcv-RNA-negative ved uge 24, kan behandlingen enten stoppes efter denne 24 ugers behandlingsperiode eller fortsættes i yderligere 24 uger (dvs. en samlet 48 ugers behandlingsperiode). Imidlertid kan en samlet 24 ugers behandlingsperiode være forbundet med større risiko for relaps frem for en 48 ugers behandlingsperiode (se pkt. 5.1).

- Genotype 2 eller 3:

Det anbefales, at alle patienter behandles med 2-stofsbehandling i 24 uger, bortset fra hcv/hiv co-inficerede patienter, der bør behandles i 48 uger.

- Genotype 4:

Patienter inficeret med genotype 4 betragtes generelt som sværere at behandle, og begrænsede undersøgelsesresultater (n=66) tyder på, at de er forenelige med en behandlingsvarighed med 2-stofsbehandling som for genotype 1.

Voksne – Behandlingsvarighed –hcv/hiv co-infektion

2-stofsbehandling: Den anbefalede behandlingsvarighed af hcv/hiv co-inficerede patienter er 48 uger med 2-stofsbehandling uanset genotype.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved hcv/hiv co-infektion – Tidlig virologisk respons i Uge 12, defineret som et 2 log viralt fald i load eller ikke-detekterbare niveauer af hcv-RNA, har vist sig at være forudsigeligt for et vedvarende respons. Den negative forudsigelige værdi for vedvarende respons hos hcv/hiv co-inficerede patienter, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin, var 99 % (67/68; Undersøgelse 1) (se pkt. 5.1). En positiv forudsigelig værdi på 50 % (52/104; Undersøgelse 1) blev observeret for hcv/hiv co-inficerede patienter, der fik 2-stofsbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighed – Genbehandling

3-stofsbehandling: Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling: Forudsigelighed af vedvarende virologisk respons – Alle patienter, uanset genotype, der har vist serum hcv-RNA under de målbare grænser i Uge 12, bør modtage 48 ugers 2-stofsbehandling. Det er ikke sandsynligt, at genbehandlede patienter, hvor det er mislykkedes at opnå virologisk respons (dvs. hcv-RNA under detektionsgrænsen) i Uge 12, vil have vedvarende virologiske reaktioner efter 48 ugers behandling (se også pkt. 5.1).

Genbehandling af mere end 48 ugers varighed for ikke-responderende patienter med genotype 1 er ikke blevet undersøgt med kombinationsbehandling med pegyleret interferon alfa-2b og ribavirin.

Pædiatrisk population (kun 2-stofsbehandling) - Dosering

Dosering til børn i alderen 3 år og derover og unge patienter er baseret på patientens legemsoverfladeareal for PegIntron og på legemsvægt for ribavirin. Den anbefalede dosis for PegIntron er 60 µg/m²/uge subkutant i kombination med 13 mg/kg/dag ribavirin oralt fordelt på to doser sammen med et måltid (morgen og aften).

Pædiatrisk population (kun 2-stofsbehandling) - Behandlingsvarighed

- Genotype 1:
Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 1 år. Ved ekstrapolation fra kliniske data fra kombinationsbehandling med standard interferon hos pædiatriske patienter (negativ prædiktativ værdi 96 % for interferon alfa-2b/ribavirin), har patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologisk responderende. Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får PegIntron/ribavirin kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 hcv-RNA falder < 2 log₁₀ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar hcv-RNA i behandlingsuge 24.
- Genotype 2 eller 3:
Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 24 uger.
- Genotype 4:
Kun 3 børn og unge med Genotype 4 blev behandlet i kliniske undersøgelser med PegIntron/ribavirin. Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 1 år. Det anbefales, at behandling af børn og unge patienter, der får PegIntron/ribavirin i kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 hcv-RNA falder < 2 log₁₀ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar hcv-RNA i behandlingsuge 24.

PegIntron-monoterapi – Voksne

Dosering

Ved monoterapi er PegIntron-regimenet 0,5 eller 1,0 µg/kg/uge. Den laveste styrke, der er til rådighed for PegIntron, er 50 µg/0,5 ml. Doser til patienter, der ordineres 0,5 µg/kg/uge, skal således justeres ved volumen, som vist i **Tabel 2**. For dosen 1,0 µg/kg kan der foretages en tilsvarende justering af volumen, eller der kan anvendes andre styrker, som vist i **Tabel 2**. PegIntron monoterapi blev ikke undersøgt i hcv/hiv co-inficerede patienter.

Tabel 2- Dosering ved monoterapi

Legemsvægt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglas skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumener.

Behandlingsvarighed

Hos patienter, som udviser virologisk respons ved uge 12, bør behandlingen fortsættes i en periode på mindst tre måneder mere (svarende til totalt seks måneder). Beslutningen om at forlænge behandlingen til et års behandling bør træffes på grundlag af andre prognostiske faktorer (såsom alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose).

Dosisjustering for alle patienter (monoterapi og kombinationsbehandling)

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieværdier under behandling med PegIntron monoterapi eller kombinationsbehandling, skal doserne af PegIntron og/eller ribavirin justeres efter behov, indtil bivirkningerne aftager. Dosisreduktion af boceprevir anbefales ikke. Boceprevir må ikke gives uden samtidig behandling med PegIntron og ribavirin. Da efterlevelse kan være vigtig for udfaldet af behandlingen, skal dosis for PegIntron og ribavirin være så tæt på den anbefalede standard dosis som muligt. Vejledninger for dosisjustering blev udviklet i kliniske undersøgelser.

Kombinationsbehandling - vejledninger for dosisreduktion

Tabel 2a Retningslinjer for dosisjustering af kombinationsbehandling, baseret på laboratorieparametre

Laboratorieværdier	Reducer kun ribavirin daglig dosis (se note 1) hvis:	Reducer kun PegIntron dosis (se note 2), hvis:	Seponer kombinationsbehandling, hvis:
Hæmoglobin	≥ 8,5 g/dl og < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Voksne: Hæmoglobin nye patienter med tidligere stabil hjertesygdom Børn og unge: Ikke relevant	≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin under en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion)		< 12 g/dl efter 4 ugers dosisreduktion
Leukocytter	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, og < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, og < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocytter	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l, og < 50 x 10 ⁹ /l (voksne) ≥ 50 x 10 ⁹ /l, og < 70 x 10 ⁹ /l (børn)	< 25 x 10 ⁹ /l (voksne) < 50 x 10 ⁹ /l (børn)

		10 ⁹ /l (børn og unge)	og unge)
Bilirubin – direkte	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubin - indirekte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (i > 4 uger)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Seponer ribavirin- behandlingen hvis CrCL < 50 ml/min
Alanin aminotransferase (ALAT) eller Aspartat- aminotransferase (ASAT)	-	-	2 x baseline og > 10 x ULN* 2 x baseline og > 10 x ULN*

* Øvre grænse for normalområdet

Note 1: Hos voksne patienter er 1. dosisreduktion af ribavirin med 200 mg/dag (undtagen hos patienter, der fik 1.400 mg, her bør dosis nedsættes med 400 mg/dag). 2. dosisreduktion af ribavirin er med yderligere 200 mg/dag, hvis det er nødvendigt. Patienter, hvis ribavirindosis er reduceret til 600 mg dagligt, skal have en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen.

Hos børn og unge patienter er 1. dosisreduktion af ribavirin til 12 mg/kg/dag, 2. dosisreduktion af ribavirin er til 8 mg/kg/dag.

Note 2: Hos voksne patienter er 1. dosisreduktion af PegIntron til 1 µg/kg/uge. 2. dosisreduktion af PegIntron er til 0,5 µg/kg/uge, hvis det er nødvendigt. For patienter i PegIntron monoterapi: Der henvises til afsnittet om retningslinjer for dosisreduktion ved monoterapi.

Hos børn og unge reduceres PegIntron til 40 µg/m²/uge, 2. dosisreduktion af PegIntron er til 20 µg/m²/uge.

Dosisreduktion af PegIntron hos voksne kan ske ved at reducere det ordinerede volumen eller ved at bruge en lavere styrke, som anført i Tabel 2b. Dosisreduktion af PegIntron hos børn og unge kan ske ved at modificere den anbefalede dosis fra 60 µg/m²/uge til 40 µg/m²/uge og så til 20 µg/m²/uge hvis nødvendigt.

Tabel 2b To-trins-dosisreduktion af PegIntron i kombinationsbehandling hos voksne

Første dosisreduktion til PegIntron 1 µg/kg				Anden dosisreduktion til PegIntron 0,5 µg/kg			
Legems- vægt (kg)	PegIntron- styrke (µg/0,5 ml)	Mængden af PegIntron, der skal administrere s (µg)	Volumen af PegIntron, der skal administre res (ml)	Legems- vægt (kg)	PegIntron styrke (µg/0,5 ml)	Mængden af PegIntron, der skal administre- res (µg)	Volumen af PegIntron, der skal administre- res (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron monoterapi vejledninger for dosisreduktion hos voksne.

Retningslinjer for dosisjustering hos voksne patienter, som anvender PegIntron monoterapi, fremgår af **Tabel 3a**.

Tabel 3a Retningslinjer for dosisjustering af PegIntron-monoterapi hos voksne, baseret på laboratorieparametre

Laboratorieværdier	Reducer PegIntron til halv dosis, hvis:	Seponer PegIntron, hvis:
Neutrofiler	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Hos voksne patienter, som anvender PegIntron 0,5 µg/kg som monoterapi, kan dosisreduktion ske ved at reducere det ordinerede volumen med halvdelen som vist i **Tabel 3b**.

Tabel 3b – Reduceret PegIntron-dosis (0,25 µg/kg) for 0,5 µg/kg monoterapi regime hos voksne

Legemsvægt (kg)	PegIntron-styrke (µg/0,5 ml)	Mængde PegIntron, der skal indgives (µg)	PegIntron volumen, der skal indgives (ml)
30-35	50*	8	0.08
36-45	50*	10	0.1
46-56	50*	13	0.13
57-72	80*	16	0.1
73-88	50	20	0.2
89-106	50	25	0.25
107-120**	80	32	0.2

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglas skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumener.

Hos voksne patienter, som anvender PegIntron 1,0 µg/kg som monoterapi, kan dosisreduktion ske ved at reducere det ordinerede volumen med halvdelen eller ved at anvende en lavere styrke, som vist i **Tabel 3c**.

Tabel 3c – Reduceret PegIntron-dosis (0,5 µg/kg) for 1,0 µg/kg monoterapi regime hos voksne

Legemsvægt (kg)	PegIntron styrke (µg/0,5 ml)	Mængde PegIntron, der skal indgives (µg)	PegIntron volumen, der skal indgives (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglas skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumener.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Monoterapi

PegIntron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat til kraftig nedsættelse af nyrefunktionen. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bør initialdosis af PegIntron reduceres med 25 %. Patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) bør have initialdosis af PegIntron reduceret med 50 %. Der er ingen resultater til rådighed for anvendelse af PegIntron hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/minut (se pkt. 5.2). Patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, inklusive patienter i hæmodialyse, bør nøje monitoreres. Hvis nyrefunktionen nedsættes under behandling, bør PegIntron-behandlingen seponeres.

Kombinationsbehandling

Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut må ikke behandles med PegIntron i kombination med ribavirin (se ribavirin SPC). Når det gives som kombinationsbehandling, bør patienter med nedsat nyrefunktion monitoreres mere omhyggeligt for udvikling af anæmi.

Nedsat leverfunktion

Sikkerhed og effekt ved PegIntron-behandling er ikke blevet vurderet hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, derfor må PegIntron ikke anvendes til disse patienter.

Ældre (≥ 65 år)

Der er ingen påviselige aldersrelaterede virkninger på farmakokinetikken for PegIntron. Resultater fra ældre patienter behandlet med en enkelt dosis PegIntron tyder på at ingen ændring i PegIntron dosis er nødvendig på basis af alder (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

PegIntron kan anvendes i kombination med ribavirin hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.

Administration

PegIntron skal gives som subkutan injektion. For specielle håndteringsoplysninger se pkt. 6.6. Patienterne kan selv injicere PegIntron, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt og med opfølgning hos lægen efter behov.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et hvilket som helst interferon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
 - Anamnese med alvorlig forud eksisterende hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom i de seneste seks måneder (se pkt. 4.4);
 - Alvorlige, svækkende sygdomstilstande;
 - Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom;
 - Alvorligt nedsat leverfunktion eller dekomenseret levercirrose;
 - Forud eksisterende thyroideasygdom, medmindre den kan kontrolleres med standardbehandling;
 - Epilepsi og/eller påvirket centralnervesystem (CNS)-funktion;
 - hcv/hiv-patienter med cirrose og en Child-Pugh score ≥ 6.
- PegIntron i kombination med telbivudin.

Pædiatrisk population

- Eksisterende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling

Se også SPC for ribavirin og boceprevir, hvis PegIntron skal gives som kombinationsbehandling hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlig CNS-påvirkning, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, er set hos nogle patienter under PegIntron-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Andre CNS-virkninger inklusive aggressiv adfærd (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand er blevet set med alfa-interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den ordinerende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller hvis selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at PegIntron seponeres, og at patienten følges med passende psykiatrisk intervention.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstande

Hvis behandling med peginterferon alfa-2b bedømmes som værende nødvendig hos voksne patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiske lidelser, bør dette kun initieres efter sikring af en passende individuel diagnostisk og terapeutisk behandling af den psykiatriske lidelse.

- Brug af PegIntron hos børn og unge som har eller har haft svære psykiske tilstande er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Blandt børn og unge behandlet med interferon alfa-2b i kombination med ribavirin er selvmordstanker eller -forsøg hyppigere rapporteret sammenlignet med voksne patienter (2,4 % vs. 1 %) under behandling og under 6 måneders efterbehandling. Børn og unge oplevede ligesom voksne andre psykiske bivirkninger (f.eks. depression, følelsesmæssig labilitet og dødschance).

Patienter med misbrug

hcv-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.), har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa bedømmes som værende nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for anden misbrug vurderes omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad for behandling påbegyndes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist, overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienter bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter at behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Vækst og udvikling (børn og unge)

Under behandlingsforløbet, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindelig. Tilgængelige langtidssdata hos børn i kombinationsbehandling med pegyleret interferon/ribavirin er indikative for betragtelig højdereduktion. 32 % (30/94) af forsøgspersonerne udviste >15 percentilreduktion på højdepercentilen for alderen 5 år efter afsluttet behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Case by case for individuel risiko-vurdering hos børn

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes med de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at tage i betragtning, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter.

Denne risiko skal vægtes mod sygdoms karakteristika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet, der kan have en negativ effekt på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion), såvel som prognostiske faktorer på respons (hcv-genotype og virusbelastning).

Når det er muligt, bør barnet først behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Selvom data er begrænsede, blev der ikke set tegn på langtidsvirkning på kønsmodningen i det 5-årige opfølgende observationsstudie.

Mere udtalt sløvhed og koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis ældre, behandlet med høje doser ved onkologiske indikationer. Selv om disse virkninger almindeligvis er reversible, tog fuldstændig restitution hos nogle få patienter op til tre uger. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af interferon alfa.

Alle patienter i de udvalgte kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Akut overfølsomhed

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) er observeret i sjældne tilfælde under interferon alfa-2b-behandling. Hvis en sådan reaktion udvikles under behandling med PegIntron, skal behandlingen seponeres og passende behandling omgående iværksættes. Forbigående udslæt kræver ikke afbrydelse af behandlingen.

Kardiovaskulære system

Som med interferon alfa-2b kræves tæt monitorering af voksne patienter med tidligere hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller nuværende arytmilidelser, der får PegIntron-behandling. Det anbefales, at patienter, der har forud eksisterende hjerteanomaler, får taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) responderer sædvanligvis på konventionel behandling, men kan kræve seponering af PegIntron. Der foreligger ingen data for børn og unge med tidligere hjertesygdom.

Leversvigt

PegIntron øger risikoen for leverdekompensation og død hos patienter med cirrose. Som ved alle interferoner seponeres PegIntron hos patienter, der udvikler forlængede koagulationsmarkører, hvilket kan være tegn på leversvigt. Leverenzymers og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Hydrering

Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes hos patienter, der får PegIntron-behandling, da hypotension relateret til væskemangel er observeret hos nogle patienter behandlet med alfa interferoner. Væsketilførsel kan være nødvendigt.

Lungeforandringer

Lungeinfiltrater, pneumonitis og pneumoni, i visse tilfælde dødeligt forløbende, er i sjældne tilfælde blevet set hos interferon alfa-behandlede patienter. Enhver patient, der får feber, hoste, dyspnø eller andre luftvejssymptomer, skal have taget thorax-røntgen. Hvis dette thorax-røntgen viser lungeinfiltrater, eller der er tegn på forringet lungefunktion, skal patienten følges nøje, og om nødvendigt skal interferon alfa seponeres. Øjeblikkelig seponering af interferon alfa og behandling med kortikosteroid synes at være forbundet med ophør af lungebivirkningerne.

Autoimmun sygdom

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune sygdomme er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune sygdomme, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune sygdomme, bør evalueres nøje, og fordele *versus* risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Thyroideaændringer og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom er rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Øjenforandringer

Oftalmologiske forstyrrelser, inklusive nethindehæmoragi, nethinde-ekssudater, serøs nethindeløsning og retinal arterie- eller veneokklusion er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner (se pkt. 4.8). Alle patienter bør have foretaget en øjenundersøgelse ved behandlingens start.

Enhver patient, som klager over øjensymptomer, inklusive nedsat synsskarphed eller forringet synsfelt skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser anbefales under PegIntron-behandling, især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Seponering af PegIntron bør overvejes hos patienter, der udvikler nye eller forværrede oftalmologiske forstyrrelser.

Thyroidea-ændringer

I sjældne tilfælde har voksne patienter behandlet for kronisk hepatitis C med interferon alfa udviklet thyroideaabnormaliteter, enten hypothyreoidisme eller hyperthyreoidisme. Omtrent 21 % af børn behandlet med kombinationsbehandling med PegIntron/ribavirin fik øget thyroideastimulerende hormon (TSH). Omtrent 2 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af PegIntron-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroideaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. TSH-værdier bør bestemmes, hvis en patient under behandlingsforløbet udvikler symptomer, der stemmer overens med mulig nedsat thyroideafunktion. Ved tilstedeværelse af nedsat thyroideafunktion kan PegIntron-behandling fortsættes, hvis TSH værdier kan bibeholdes i normalområdet med medicin. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroeadysfunktion (f.eks. TSH).

Metaboliske forstyrrelser

Der er observeret hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales monitorering af lipidniveauer.

Samtidig infektion med hcv/hiv

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når PegIntron og ribavirin adderes til HAART terapi (se ribavirin SPC).

Hepatisk dekomponering hos hcv/hiv co-inficerede patienter med fremskreden cirrose

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter. Andre *baseline*-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for hepatisk dekomponering, inkluderer behandling med didanosin og forhøjet bilirubin serumkoncentration.

Co-inficerede patienter, der får både antiretroviral (ARV) og antihepatitis-behandling, bør monitoreres tæt. Child-Pugh-score bør vurderes under behandlingen. Hos patienter, som udvikler hepatisk dekomponering, skal antihepatitis-behandlingen seponeres øjeblikkeligt, og ARV-behandlingen skal revurderes.

Hæmatologiske anomalier hos hcv/hiv co-inficerede patienter

Patienter, der samtidig er inficeret med hcv/hiv, og som får peginterferon alfa-2b/ribavirin-behandling og HAART, kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske anomalier (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med hcv mono-inficerede patienter. Selvom hovedparten af dem kunne håndteres ved dosisreduktion, bør hæmatologiske parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2 og "Laboratorieanalyser" herunder og pkt. 4.8).

Patienter, der er i kombinationsbehandling med PegIntron og ribavirin og zidovudin, har en øget risiko for at udvikle anæmi. Samtidig anvendelse af denne kombination med zidovudin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Patienter med lave CD4-tal

Blandt patienter, der er co-inficeret med hcv/hiv, er der, begrænsede tilgængelige effekt- og sikkerhedsdata for patienter med CD4-tal under 200 celler/ μ l (N = 25). Forsigtighed anbefales derfor i behandlingen af patienter med lave CD4-tal.

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med hcv-behandling, henvises der til disses respektive SPC'er for kendskab og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med PegIntron og ribavirin.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik PegIntron og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af PegIntron og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Organtransplantatmodtagere

Sikkerheden og effekten af PegIntron alene eller i kombination med ribavirin ved behandling af hepatitis C hos lever- eller andre organtransplanterede patienter er ikke blevet undersøgt. Præliminære resultater tyder på, at behandling med interferon alfa kan være forbundet med en øget frekvens af nyretransplantatafstødning. Afstødelse af levertransplantat er også rapporteret.

Andet

På grund af meddelelser om at interferon alfa kan forværre tilstedeværende psoriasissygdom og sarkoidose, kan brug af PegIntron til patienter med psoriasis eller sarkoidose kun anbefales, hvis den potentielle gavnlige effekt retfærdiggør den mulige risiko.

Laboratorieundersøgelser

Hæmatologiske og klinisk-kemiske standardanalyser samt kontrol af thyroideafunktionen skal udføres hos alle patienter, før behandling påbegyndes. Acceptable udgangsværdier, som kan anvendes som retningslinje før påbegyndelse af PegIntron-behandling, er:

- | | |
|----------------|-----------------------------------|
| • Trombocytter | $\geq 100.000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofiler | $\geq 1.500/\text{mm}^3$ |
| • TSH-niveau | skal være inden for normalområdet |

Laboratorieundersøgelser skal udføres ved behandlingsuge 2 og 4 og herefter med mellemrum efter klinisk behov. HVC-RNA bør måles regelmæssigt under behandling (se pkt. 4.2).

Langtidsvedligeholdelses-monoterapi

I et klinisk studie blev det vist, at peginterferon alfa-2b ved lav dosis ($0,5 \mu\text{g/kg/uge}$) ikke var effektivt til langtidsvedligeholdelses-monoterapi (gennemsnitsvarighed 2,5 år) til forebyggelse af sygdomsprogression hos ikke-responderende med kompenseret cirrose. Der blev ikke observeret statistisk signifikant effekt på tiden til udvikling af den første kliniske hændelse (leverdekompensation, hepatocellulært karcinom, død og/eller levertransplantation) sammenlignet med manglende behandling. PegIntron bør derfor ikke anvendes som langtidsvedligeholdelses-monoterapi.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i PegIntron

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galaktose malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, det vil sige, at det praktisk taget er "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Telbivudin

Et klinisk studie, der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram subkutan en gang ugentligt, indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag denne bivirkning er ikke kendt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i SPC for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis B ikke klarlagt. Kombination af PegIntron og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Methadon

Hos patienter med kronisk hepatitis C, der fik stabil methadon-vedligeholdelsesbehandling, og som var behandlingsnaive for peginterferon alfa-2b, øgede et tillæg af 1,5 mikrogram/kg/uge PegIntron subkutan i 4 uger R-methadon-AUC med ca. 15 % (95 % CI for AUC-ratio estimat 103-128 %). Den kliniske signifikans af denne observation er ukendt; patienter bør imidlertid monitoreres for tegn og symptomer på øget sedativ effekt og respirationsdepression. Særligt hos patienter på en høj dosis methadon bør risikoen for forlængelse af QTc overvejes.

Peginterferon alfa-2b's virkning på samtidigt administreret medicin

Den potentielle interaktion mellem peginterferon alfa-2b (PegIntron) og substrater for metaboliske enzymer blev vurderet i 3 klinisk farmakologiske multidosis-studier. I disse studier blev virkningen af multidosisregimer med peginterferon alfa-2b (PegIntron) undersøgt hos forsøgspersoner med hepatitis C (1,5 mikrogram/uge) og raske forsøgspersoner (1 mikrogram/uge eller 3 mikrogram/uge) (**Tabel 4**). Der sås ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem peginterferon alfa-2b (PegIntron) og tolbutamid, midazolam eller dapson; dosisjustering er derfor ikke nødvendig, når peginterferon alfa-2b (PegIntron) administreres sammen med lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9, CYP3A4 og N-acetyltransferase. Samtidig administration af peginterferon alfa-2b (PegIntron) og koffein eller desipramin øger i beskeden grad eksponeringen for koffein og desipramin. Når patienterne får PegIntron sammen med medicin, der metaboliseres af CYP1A2 eller CYP2D6, er det ikke sandsynligt, at faldet i CYP-aktivitet har klinisk indvirkning, undtagen med medicin, der har en snæver terapeutisk margin (**Tabel 5**).

Tabel 4 Peginterferon alfa-2b's virkning på samtidigt administreret medicin

Samtidigt administreret medicin	Peginterferon alfa-2b dosis	Studiepopulation	Geometrisk middelværdi (med/uden peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Koffein (CYP1A2-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)

Samtidig administreret medicin	Peginterferon alfa-2b dosis	Studiepopulation	Geometrisk middelværdi (med/uden peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Dextromethorphan hydrobromid (CYP2D6 og CYP3A-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramin (CYP2D6-substrat)	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (N-acetyltransferase-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Beregnet på baggrund af urindata samlet over et 48 timers interval

Beregnet på baggrund af urindata samlet over et 24 timers interval

Tabel 5 Forholdsregler ved samtidig administration (PegIntron skal administreres med forsigtighed, når det administreres sammen med følgende lægemidler)

Lægemiddel	Tegn, symptomer og behandling	Mekanisme og risikofaktorer
Theophyllin	Samtidig administration af theophyllin og PegIntron kan øge koncentrationen af theophyllin i blodet. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration. Der henvises til indlægssedlen for theophyllin, når det administreres sammen med PegIntron.	Theophyllins metabolisme hæmmes af PegIntrons hæmmende virkning på CYP1A2.
Thioridazin	Samtidig administration af thioridazin og PegIntron kan øge koncentrationen af thioridazin i blodet. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration. Der henvises til indlægssedlen for thioridazin, når det administreres sammen med PegIntron.	Thioridazins metabolisme hæmmes af PegIntrons hæmmende virkning på CYP2D6.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Der er rapporteret om stigning i koncentrationen af disse lægemidler i blodet, når de blev administreret i kombination med andre interferonpræparater, og forsigtighed skal derfor udvises.	Metabolisering af disse lægemidler i leveren kan være hæmmet.

Lægemiddel	Tegn, symptomer og behandling	Mekanisme og risikofaktorer
Zidovudin	Ved administration i kombination med andre interferonpræparater kan den hæmmende virkning på knoglemarvsfunktionen øges, og forværring af blodcellereduktionen såsom fald i hvide blodceller kan forekomme.	Virkningsmekanismen er ukendt, men begge lægemidler anses for at have en hæmmende virkning på knoglemarven.
Immunsuppressiva	Ved administration i kombination med andre interferonpræparater kan virkningen af immunsupprimerende behandling svækkes hos transplanterede (nyre, knoglemarv, etc.) patienter.	Transplantatafstødning kan fremkaldes.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem PegIntron og ribavirin i en flerdoms farmakokinetisk undersøgelse.

Hcv/hiv co-infektion

Nukleosidanaloger

Anvendelse af nukleosid-analoger, alene eller i kombination med andre nukleosider, har resulteret i lactacidose. Farmakologisk øger ribavirin fosforylede metabolitter af purinnukleosider *in vitro*. Denne virkning kunne øge den risiko for lactacidose, der er forårsaget af purinnukleosid-analoger (såsom didanosin eller abacavir). Ribavirin bør ikke anvendes samtidig med didanosin. Tilfælde af mitokondrietoksicitet, særligt mælkesyreacidose og pankreatitis, nogle dødelige, er rapporteret (se ribavirin SPC).

Til trods for at den nøjagtige mekanisme stadig mangler at blive belyst, er der set forværring af anæmi som følge af ribavirin, når zidovudin er en del af de lægemidler, der anvendes til behandling af hiv. Samtidig anvendelse af ribavirin med zidovudin kan ikke anbefales som følge af en øget risiko for anæmi (se pkt. 4.4). Det bør overvejes, hvorvidt zidovudin kan erstattes i en kombinationsbehandling med anti-retrovirale (ART) lægemidler, hvis en sådan allerede er etableret. Dette vil være særligt vigtigt for patienter, der har zidovudininduceret anæmi i anamnesen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder Kontraception til mænd og kvinder

PegIntron anbefales kun til brug hos fertile kvinder, når de anvender effektiv kontraception under behandlingen.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere til mandlige patienter, der får PegIntron i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen og i 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv kontraception under behandling og i 7 måneder efter, at behandlingen er afsluttet (se SPC for ribavirin).

Graviditet

Der forligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Interferon alfa-2b har vist sig at være abortfremkaldende hos primater. PegIntron forårsager sandsynligvis også denne effekt.

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. PegIntron skal kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet, derfor er behandling med ribavirin kontraindiceret hos kvinder, der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn, bør amning afbrydes før behandlingsstart.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende mulig påvirkning af fertiliteten ved behandling med PegIntron.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling med PegIntron, advares mod at køre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne

3-stofsbehandling

Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling og monoterapi

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger, der er rapporteret under kliniske undersøgelser med PegIntron i kombination med ribavirin hos voksne, og som er set hos mere end halvdelen af forsøgspersonerne, var træthed, hovedpine og reaktion på injektionsstedet. Yderligere bivirkninger, der er rapporteret hos mere end 25 % af personerne, omfattede kvalme, kuldegysninger, søvnløshed, anæmi, feber, myalgi, asteni, smerte, alopeci, anoreksi, vægttab, depression, udslæt og irritabilitet. De hyppigst rapporterede bivirkninger var oftest af let til moderat sværhedsgrad og kunne klares uden behov for dosisjusteringer eller behandlingsoplysninger. Træthed, alopeci, kløe, kvalme, anoreksi, vægttab, irritabilitet og søvnløshed forekommer i en bemærkelsesværdig lavere frekvens hos patienter behandlet med PegIntron monoterapi sammenlignet med dem, der behandles med kombinationsbehandling (se Tabel 6).

Bivirkningstabel

Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos voksne i kliniske undersøgelser eller via post-marketing overvågning hos patienter behandlet med peginterferon alfa-2b, herunder PegIntron monoterapi eller PegIntron + ribavirin. Reaktionen er anført i tabel 6 efter systemorganklasse og hyppighed (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 ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 6 Bivirkninger, der er rapporteret hos voksne i kliniske forsøg eller efter markedsføring, hos patienter behandlet med peginterferon alfa-2b, inklusive PegIntron-monoterapi eller PegIntron + ribavirin

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion*, faryngitis*
Almindelig:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, øvre luftvejsinfektion, bronkitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis
Ikke almindelig:	Infektion på injektionsstedet, nedre luftvejsinfektion
Ikke kendt:	Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni

Almindelig:	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Meget sjælden:	Aplastisk anæmi
Ikke kendt:	Pure red cell aplasia
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed overfor lægemidlet
Sjælden:	Sarkoidose
Ikke kendt:	Akutte allergiske reaktioner inklusive angioødem, anafylaksi og anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura, systemisk lupus erythematosus
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme, hyperthyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hypokalcæmi, hyperurikæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi
Sjælden:	Diabetisk ketoacidose
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, angst*, emotionel labilitet*, nedsat koncentration, søvnløshed
Almindelig:	Aggression, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, unormale drømme, gråd
Ikke almindelig:	Selv mord, selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykose, hallucinationer, panikanfald
Sjælden:	Bipolare lidelser
Ikke kendt:	Drabstanker, man
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, forvirring, neuralgi, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, hypertoni, døsigthed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig:	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden:	Krampeanfald
Meget sjælden:	Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, encefalopati
Ikke kendt:	Ansigtsslammelse, mononeuropatier
Øjne	
Almindelig:	Synsforstyrrelser, sløret syn, fotofobi, konjunktivitis, øjenirritation, tåresekretionsforstyrrelse, øjensmerter, øjentørhed
Ikke almindelig:	Retinale ekssudater
Sjælden:	Tab af synsskarphed eller synsfelt, nethindehæmoragi, retinopati, nethindearterieokklusion, nethindeveneokklusion, optisk neuritis, papilødem, makuløst ødem
Ikke kendt:	Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint	
Almindelig:	Nedsat hørelse/tab, tinnitus, svimmelhed

Ikke almindelig:	Øresmerter
Hjerte	
Almindelig:	Palpitation, takykardi
Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
Sjælden:	Kongestivt hjertesvigt, kardiomyopati, arytm, perikarditis
Meget sjælden:	Hjerteiskæmi
Ikke kendt:	Perikardial effusion
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypotension, hypertension, rødmen
Sjælden:	Vasculitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Dyspnø*, hoste*
Almindelig:	Dysfoni, epistaxis, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, tilstoppet næse, næseflåd, øget sekretion i øve luftveje, faryngolaryngeale smerter
Meget sjælden:	Interstitiel lungesygdom
Ikke kendt:	Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Opkastning*, kvalme, abdominalsmerter, diarré, mundtørhed*
Almindelig:	Dyspepsi, gastroesophageal reflux, stomatitis, mundsår, glossalgi, gingival blødning, forstoppelse, flatulens, hæmorrider, cheilitis, abdominal udspiling, gingivitis, glossitis, tandlidelse
Ikke almindelig:	Pankreatitis, mundsmerter
Sjælden:	Iskæmisk colitis
Meget sjælden:	Colitis ulcerosa
Ikke kendt:	Pigmentering af tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Hyperbilirubinæmi, hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*
Almindelig:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaktion, makulopapuløst udslæt, dermatitis, erytematøst udslæt, eksem, nattesved, hyperhidrose, akne, furunkulose, erytem, urticaria, unormal hårstruktur, neglelidelse
Sjælden:	Kutan sarkoidose
Meget sjælden:	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Myalgi, artralgi, muskulo-skeletale smerter
Almindelig:	Arthritis, rygsmerter, muskelspasmer, ekstremitetssmerter
Ikke almindelig:	Knogle smerte, muskelsvækkelse
Sjælden:	Rabdomyolyse, myositis, reumatoid arthritis
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Ændret vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden:	Nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Amenorré, brystsmerter, menoragi, menstruationsforstyrrelser, ovarieforstyrrelser, vaginale gener, seksuel dysfunktion, prostatitis, erektil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	

Meget almindelig:	Reaktion på injektionsstedet*, inflammation på injektionsstedet, træthed, asteni, irritabilitet, kuldegysninger, feber, influenzalignende symptomer, smerter
Almindelig:	Brystsmerter, ubehag i brystet, smerter på injektionsstedet, utilpashed, ansigtsødem, perifert ødem, unormal fornemmelse, tørst
Sjælden:	Nekrose på injektionsstedet
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Vægttab

*Disse bivirkninger var almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i kliniske forsøg hos patienter behandlet med PegIntron monoterapi.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos voksne

De fleste tilfælde af neutropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Der var nogle tilfælde af mere alvorlig neutropeni hos patienter behandlet med de anbefalede doser af PegIntron i kombination med ribavirin (WHO grad 3: 39 af 186 [21 %]; og WHO grad 4: 13 af 186 [7 %]).

I et klinisk forsøg rapporterede cirka 1,2 % af patienter behandlet med PegIntron eller interferon alfa-2b i kombination med ribavirin livstruende psykiatriske bivirkninger under behandling. Disse bivirkninger omfattede selvmordstanker og selvmordsforsøg (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytmier, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom.

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.

Oftalmologiske lidelser, der er rapporteret sjældent med alfa interferoner, omfatter retinopati (inklusive makulært ødem), nethindehæmorrhagier, arterie- eller veneokklusion i nethinden, retinalt eksudat, nedsat visuel skarphed eller synsfelt, optisk neuritis og papilødem (se pkt. 4.4).

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede lidelser er blevet rapporteret med alfa interferoner inklusive thyroidea lidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller forværret), idiopatiske og trombotiske trombocytopeniske purpura, vaskulitis, neuropatier inklusive mononeuropatier og Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (se også pkt. 4.4).

Samtidig infektion med hcv/hiv

Opsummering af sikkerhedsprofilen

For hcv/hiv-co-inficerede patienter, der fik PegIntron i kombination med ribavirin, har der været rapporteret andre bivirkninger (som ikke blev rapporteret hos mono-inficerede patienter). Bivirkninger, der blev rapporteret i de større studier med en hyppighed $> 5\%$, var oral candidiasis (14 %), erhvervet lipodystrofi (13 %), nedsat CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), forhøjet gamma-glutamyltransferase (9 %), rygsmerter (5 %), forhøjet amylase i blodet (6 %), forhøjet mælkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitis (6 %), øget lipase (6 %) og smerter i lemmerne (6 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mitokondriel toksicitet

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose har været rapporteret hos hiv-positive patienter, der modtog NRTI-regimen og associeret ribavirin for samtidig hcv-infektion (se pkt. 4.4).

Laboratorieværdier for samtidig infektion med hcv/hiv

Selvom hæmatologisk toksicitet af neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom mere hyppigt hos patienter med samtidig infektion af hcv/hiv, kunne hovedparten afhjælpes med en modificering af

dosis og krævede sjældent for tidlig afbrydelse af behandling (se pkt. 4.4). Hæmatologiske anomalier blev rapporteret mere hyppigt hos patienter, der modtog PegIntron i kombination med ribavirin end hos patienter, der modtog interferon alfa-2b i kombination med ribavirin. I forsøg 1 (se pkt. 5.1) blev der set et fald i absolut neutrofil-tal til under 500 celler/mm³ hos 4 % (88/194) af patienterne. Et fald i trombocytter under 50.000/mm³ blev også observeret hos 4 % (8/194) af de patienter, der fik PegIntron i kombination med ribavirin. Hos 12 % (23/194) af patienterne, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin, blev der rapporteret om anæmi (hæmoglobin < 9,4 g/dl).

Fald i CD4-lymfocytter

Behandling med PegIntron i kombination med ribavirin, blev associeret med et fald i absolut CD4+-celletælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+-celleprocenten. Faldet i CD4+-celletællinger var reversible efter dosisreduktion eller behandlingsophør. Anvendelsen af PegIntron i kombination med ribavirin havde ingen observerbar negativ indvirkning på kontrollen af hiv-viræmi under behandling eller opfølgning. Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige (N = 25) hos co-inficerede patienter med CD4+-celletællinger < 200/µl (se pkt. 4.4).

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med hc-v-behandling, henvises der til disses respektive SPC'er for kendskab og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med PegIntron i kombination med ribavirin.

Pædiatrisk population

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I et klinisk forsøg med 107 børn og unge patienter (3 til 17 år), behandlet med PegIntron og ribavirin som kombinationbehandling, var dosisændring nødvendig hos 25 % af patienterne, hyppigst på grund af anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. Ved kombinationsbehandling i op til 48 uger med PegIntron og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Vægttab og væksthæmning var meget almindeligt under behandlingen (ved slutningen af behandlingen var gennemsnitlig nedgang fra *baseline* i vægt- og højdepercentil henholdsvis 15 percentiler og 8 percentiler) og væksthastighed var inhiberet (< 5. percentil i 70 % af patienterne).

Ved udgangen af 24 ugers opfølgningen efter behandling var den gennemsnitlige reduktion fra *baseline* i vægt og højde percentiler stadig henholdsvis 3 percentiler og 7 percentiler, og 20 % af børnene fortsatte med at have hæmmet vækst (væksthastighed < 3. percentil). 94 af 107 børn blev inkluderet i det opfølgende 5-årige langtidsstudie. Virkningen på væksten var mindre hos de børn, der var blevet behandlet i 24 uger end hos dem, der var blevet behandlet i 48 uger. Blandt de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger, reduceredes højdepercentilen for alderen henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen. Hos 24 % (11/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og hos 40 % (19/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion på > 15 percentil for alderen i perioden fra før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til *baseline*-percentilerne før behandlingen. Hos 11 % (5/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og hos 13 % (6/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion i højden fra *baseline* før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning på > 30 percentiler for alderen. Med hensyn til vægten var der en reduktion i vægten for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,3 og 5,5 percentiler hos de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger. Med hensyn til BMI var der en reduktion i BMI for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,8 og 7,5 percentiler hos de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Fald i gennemsnitlig højde-percentil i 1. år af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn. Reduktionen i højde, vægt og BMI, som blev set i behandlingsfasen i sammenligning med en normativ population, var ikke fuldstændigt indhentet ved afslutningen af perioden med langtidsopfølgning for børn, der havde været i behandling i 48 uger (se pkt. 4.4).

I behandlingsfasen af dette studie var de hyppigste bivirkninger hos alle forsøgspersoner feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injektionsstedet (29 %). Kun 1 forsøgsperson ophørte med behandlingen som følge af en bivirkning (trombocytopeni).

Flertallet af bivirkninger i studiet var milde eller moderate i sværhedsgrad. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 7 % (8 / 107) af alle forsøgspersonerne og inkluderede smerter på injektionsstedet (1 %), smerter i ekstremitet (1 %), hovedpine (1 %), neutropeni (1 %), og feber (4 %). Vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger, som opstod hos denne patientpopulation, var nervøsitet (8 %), aggression (3 %), vrede (2%), depression / trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %); 5 forsøgspersoner fik levothyroxin-behandling for hypothyroidisme / forhøjet TSH.

Bivirkningstabel

Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret i forsøget hos børn og unge behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin. Reaktionen er anført i **tabel 7** efter systemorganklasse og hyppighed (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 ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er, hvor alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 7 Bivirkninger, der er meget almindelige, almindelige og ikke almindelige rapporteret i kliniske forsøg hos børn og unge behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig:	Svampeinfektion, influenza, oral herpes, otitis media, streptokokfaryngitis, nasofaryngitis, sinusitis
Ikke almindelig:	Pneumoni, askariose, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, urinvejsinfektion, gastroenteritis
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, leukopeni, neutropeni
Almindelig:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyreoidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi, nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig:	Selvmoestanker ^s , selvmordsforsøg ^s depression, aggressiv adfærd, affektlabilitet, vrede, agitation, uro, humørforandringer, rastløshed, nervøsitet, søvnløshed
Ikke almindelig:	Adferdsforstyrrelser, depressiv stemning, følelsesmæssige forstyrrelser, angst, mareridt
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Dysgeusi, besvimelse, opmærksomhedsforstyrrelser, døsigheid, dårlig søvnkvalitet
Ikke almindelig:	Neuralgi, letargi, paræstesi, hypoæstesi, psykomotorisk hyperaktivitet, tremor
Øjne	
Almindelig:	Øjensmerte
Ikke almindelig:	Conjunktiva-blødning, øjenpruritus, keratitis, sløret syn, fotofobi
Øre og labyrint	
Almindelig:	Svimmelhed (vertigo)
Hjerte	
Almindelig:	Palpitationer, takykardi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Rødmen
Ikke almindelige:	Hypotension, bleghed

Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Hoste, epistaxis, faryngeale smerter
Ikke almindelig:	Hvæsende vejrtrækning, nasalt ubehag, rinoré
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Mavesmerter, øvre mavesmerter, opkastning, kvalme
Almindelig:	Diarre, aftøs stomatitis, cheilitis, mundsår, maveubehag, smerter i munden
Ikke almindelig:	Dyspepsi, gingivitis
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeeci, tør hud
Almindelig:	Kløe, udslæt, erytematøst udslæt, eksem, akne, erytem
Ikke almindelig:	Fotosensitivitetsreaktion, makulopapuløst udslæt, hudeksfoliation, pigmentsygdom, atopisk dermatitis, misfarvning af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Myalgi, artralgi
Almindelig:	Muskulo-skeletale smerter, smerter i ekstremiteterne, rygsmerte
Ikke almindelig:	Muskelkontraktur, kortvarige muskelsammenræklinger
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Proteinuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Hos kvinder: Dysmenoré
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Erytem på injektionsstedet, træthed, feber, rigor, influenzalignende symptomer, asteni, smerter, utilpashed, irritabilitet
Almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, tørhed på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kuldefølelse
Ikke almindelig:	Brystsmerte, brystubehag, ansigtssmerter
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller nedsat vægt i forhold til alderen)
Almindelig:	Øget thyroideastimulerende hormon i blodet, øget thyroglobulin
Ikke almindelig:	Positiv test for antityroide antistoffer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig:	Kontusion

[§]klasseeffekt for lægemidler som indeholder interferon-alfa – rapporteret ved standard interferon-behandling af voksne og pædiatriske patienter; med PegIntron er det rapporteret for voksne patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos børn og unge

De fleste af ændringerne i laboratorieværdierne for de kliniske forsøg med PegIntron/ribavirin var milde eller moderate. Fald i hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, neutrofiler og stigning i bilirubin kan kræve dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Selv om der blev observeret ændringer i laboratorieværdier hos nogle patienter behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin i kliniske forsøg, vendte værdierne tilbage til *baselineniveau* inden for et par uger efter afslutningen af behandlingen.

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 set doser op til 10,5 gange den tilsigtede dosis. Den maksimale daglige dosis, der er set, er 1.200 mikrogram i én dag. Generelt er bivirkninger, der er set ved tilfælde af overdosering, hvor PegIntron er involveret, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for PegIntron; sværhedsgraden af tilfældene kan imidlertid øges. Standardmetoder til at øge udskillelsen af lægemidlet, f.eks. dialyse, har ikke vist sig at være brugbare. Der findes ingen specifik antidot til PegIntron; i tilfælde af overdosering anbefales derfor symptomatisk behandling og tæt observation af patienten. Om nødvendigt, anbefales det at ordinerende læger kontakter forgiftningscentralen på N:S Bispebjerg Hospital.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende lægemidler, Interferoner, ATC-kode: L03A B10.

Rekombinant interferon alfa-2b er kovalent konjugeret med monomethoxypolyethylenglycol med en gennemsnitlig substitutionsgrad på 1 mol polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylvægt er omkring 31.300 dalton, hvoraf proteindelen udgør cirka 17.000.

Virkningsmekanisme

In vitro og *in vivo* forsøg tyder på, at den biologiske aktivitet af PegIntron stammer fra dets interferon alfa-2b-del.

Interferoner udøver deres cellulære virkninger ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Forsøg med andre interferoner har vist artsspecificitet. Dog er visse abearter, som for eksempel Rhesusaber, følsomme overfor farmakodynamisk stimulering ved udsættelse for humane type 1 interferoner.

Når først interferon er bundet til cellemembranen, udløser det en kompleks række af intracellulære virkninger, som inkluderer induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvist, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusive hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af makrofagers fagocytiske aktivitet og øgning af lymfocytters specifikke cytotoxicitet for målcellerne. Nogle eller alle af disse reaktioner kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkninger.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige virkningsmekanisme af rekombinant interferon alfa-2b er ukendt, synes det at ændre vertscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer viral replikation, eller hvis replikation finder sted, så er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Farmakodynamiske virkninger

Farmakodynamikken af PegIntron blev undersøgt i et forsøg med stigende enkeltdoser hos raske forsøgspersoner ved at undersøge ændringer i mundtemperatur, koncentrationer af effektorproteiner såsom serum-neopterin og 2'5'-oligoadenylatsyntetase (2'5'-OAS), og ligeledes antal leukocytter og neutrofiler. Personer behandlet med PegIntron viste lette dosisrelaterede stigninger i legemstemperatur. Efter enkeltdoser af PegIntron mellem 0,25 og 2,0 mikrogram/kg/uge, blev serum

neopterin-koncentrationen øget på en dosisafhængig måde. Reduktionen i antallet af neutrofiler og leukocytter ved slutningen af uge 4 korrelerede til dosis af PegIntron.

Klinisk virkning og sikkerhed – Voksne

3-stofsbehandling med PegIntron, ribavirin og boceprevir:

Se SPC for boceprevir.

Monoterapi med PegIntron og 2-stofsbehandling med PegIntron og ribavirin

Behandlingsnaive patienter

To pivotale forsøg er blevet udført, en (C/I97-010) med PegIntron monoterapi; den anden (C/I98-580) med PegIntron i kombination med ribavirin. Hos patienter, der var egnede til disse forsøg, var kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv hcv-RNA polymerasekædereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose på kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, samt en abnorm serum-ALAT.

I PegIntron monoterapiundersøgelsen blev i alt 916 naive kroniske hepatitis C-patienter behandlet med PegIntron (0,5, 1,0 eller 1,5 mikrogram/kg/uge) i et år med en opfølgningsperiode på seks måneder. Herudover fik 303 patienter interferon alfa-2b (3 millioner internationale enheder [MIE] tre gange om ugen [tre gange om ugen]) til sammenligning. Dette studie viste, at PegIntron var bedre end interferon alfa-2b (**Tabel 8**).

I PegIntron kombinationsforsøget blev 1.530 naive patienter behandlet i et år med et af følgende kombinationsregimer:

- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge) + ribavirin (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge i en måned efterfulgt af 1,5 mikrogram/kg/uge i 11 måneder) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 MIE tre gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) (n = 505).

I dette forsøg var kombinationen af PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge) og ribavirin signifikant mere effektivt end kombinationen af interferon alfa-2b og ribavirin (**Tabel 8**), især hos patienter inficeret med genotype 1 (**Tabel 9**). Vedvarende respons blev vurderet ved responsraten seks måneder efter behandlingsophør.

hcv-genotype og *baseline*-virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsrater. Responsraterne i dette forsøg blev imidlertid vist også at være afhængige af dosis af ribavirin indgivet i kombination med PegIntron eller interferon alfa-2b. Hos disse patienter, som fik > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dosis for en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusbelastning, var responsraten signifikant højere end hos de patienter, der fik ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (**Tabel 9**), mens responsraten hos patienter, der fik > 13,2 mg/kg ribavirin var endnu højere.

Tabel 8 Vedvarende virologisk respons (% patienter hcv-negative)

Behandlingsregimen	PegIntron monoterapi				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Antal patienter	304	297	315	303	511	514	505
Respons ved afsluttet behandling	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Vedvarende respons	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogram/kg

I Interferon alfa-2b 3 MIE

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

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 mod I

** = 0,0143 P 1,5/R mod I/R

Tabel 9 Vedvarende responsrater med PegIntron + ribavirin (efter ribavirindosis, genotype og virusmængde)

hcv Genotype	Ribavirin dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I PegIntron monoterapiforsøget var livskvaliteten generelt mindre påvirket ved 0,5 mikrogram/kg PegIntron end ved enten 1,0 mikrogram/kg PegIntron en gang om ugen eller 3 MIE interferon alfa-2b tre gange om ugen.

I et separat forsøg fik 224 patienter med genotype 2 eller 3 PegIntron, 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig, i kombination med ribavirin 800 mg – 1.400 mg p.o. i 6 måneder (baseret på kropsvægt, kun tre patienter, der vejede > 105 kg, fik 1.400 mg dosen) (Tabel 10). Fireogtyve % havde bridging fibrose eller cirrose (Knodell 3/4).

Tabel 10 Virologisk respons ved afsluttet behandling, vedvarende virologisk respons og tilbagefald efter hcv-Genotype og virusmængde*

	PegIntron 1,5 µg/kg en gang ugentlig plus ribavirin 800-1.400 mg/dag		
	Respons ved afsluttet behandling	Vedvarende virologisk respons	Relaps
Alle patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
hcv 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
hcv 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Enhver patient med et ikke målbart hcv-RNA-niveau ved besøget i opfølgingsuge 12 og manglende resultater ved besøget i opfølgingsuge 24 blev betragtet som vedvarende responderende. Enhver patient med manglende resultater i og efter perioden omkring opfølgingsuge 12 blev betragtet som non-responderende ved 24 ugers opfølgning.

Den 6 måneders behandlingsvarighed i dette forsøg blev tolereret bedre end et års behandling i det grundlæggende kombinationsforsøg; seponering hos 5 % *versus* 14 %, dosisjustering hos 18 % *versus* 49 %.

I et ikke-komparativt studie fik 235 patienter med genotype 1 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) PegIntron 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig i kombination med vægtjusteret ribavirin. Den totale vedvarende responsrate efter en 24 ugers behandlingsperiode var 50 %. Enogfyrre procent af forsøgspersonerne (97/235) havde plasma hcv-RNA niveauer under detektionsgrænsen ved behandlingens uge 4 og uge 24. I denne undergruppe af patienter var der 92 % (89/97) med vedvarende virologisk responsrate. Den høje vedvarende responsrate i denne undergruppe af patienter blev identificeret i en interimanalyse (n=49) og prospektivt bekræftet (n=48). Begrænsede historiske data indikerer, at behandling i 48 uger kan være forbundet med en højere vedvarende responsrate (11/11) og en lavere risiko for recidiv (0/11 i sammenligning med 7/96 efter 24 ugers behandling).

Et stort randomiseret studie sammenlignede sikkerhed og effekt af behandling i 48 uger med to PegIntron/ribavirin regimer [PegIntron 1,5 µg/kg og 1 µg/kg subkutan en gang ugentligt begge i kombination med ribavirin 800 til 1.400 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 µg subkutan en gang ugentligt med ribavirin 1.000 til 1.200 mg per os dagligt (fordelt på to doser) hos 3.070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1. Respons på behandlingen blev målt ved vedvarende virologisk respons (SVR), der er defineret som ikke målbart hcv-RNA 24 uger efter behandlingen (se **tabel 11**).

Tabel 11 Virologisk respons ved behandlingsuge 12, respons ved afslutning af behandlingen, tilbagefaldsrate *og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlings-gruppe	% (antal) af patienter		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Ikke-detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respons ved afslutning af behandlingen	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR i patienter med ikke detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

(hcv-RNA PCR analyse, med en nedre kvantificeringsgrænse på 27 IE/ml)

Mangel på tidligt virologisk respons ved behandlingsuge 12 (detekterbar hcv-RNA med < 2 log₁₀ reduktion fra *baseline*) var et kriterium for seponering af behandlingen.

I alle tre behandlingsgrupper var den vedvarende virologiske responsrate ens. Hos patienter med afroamerikansk oprindelse (som er kendt for at være en dårlig prognostisk faktor for hcv-udryddelse), medførte en behandling med PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirin kombinationsbehandling højere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med PegIntron 1 µg/kg dosis. Ved PegIntron 1,5 µg/kg plus ribavirin-dosen, var den vedvarende virologiske responsrate lavere hos patienter med cirrose, end patienter med normal ALAT-værdi, hos patienter med en *baseline* virusbelastning > 600.000 IE/ml, og hos patienter > 40 år. Kaukasiske patienter havde en højere vedvarende virologisk responsrate end de afroamerikanske. Blandt patienter med ikke-detekterbart hcv-RNA efter endt behandling, var recidivraten 24 %.

Forudsigelighed med hensyn til vedvarende virologisk respons - Naive patienter

Det virologiske respons ved uge 12, defineret som et fald på mindst 2-log virusbelastning eller ikke-detekterbart niveau af hcv-RNA. Det virologiske respons i uge 4, defineres som et fald på mindst 1-log virusbelastning eller et ikke-detekterbart niveau af hcv-RNA. Disse tidspunkter (4- og 12 behandlingsuge) har vist sig at være prædiktive med hensyn til vedvarende respons (**Tabel 12**).

Tabel 12 Prædiktiv værdi af virologisk respons ved kombinationsbehandling med PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin 800-1.400 mg

	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlings-uge	Intet vedvarende respons	Negativ prædiktiv værdi	Respons ved behandlings-uge	Vedvarende respons	Positiv prædiktiv værdi
Genotype 1*						
Ved uge 4*** (n=950)						
hcv-RNA-negative	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
hcv-RNA negativ eller ≥ 1 log fald i virusbelastning	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ved uge 12*** (n=915)						
hcv-RNA-negative	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
hcv-RNA-negative eller ≥ 2 log fald i virusbelastning	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
Ved uge 12 (n= 215)						
hcv-RNA negativ eller ≥ 2 log fald i virusbelastning	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotype 1 modtager 48 ugers behandling

**Genotype 2, 3 modtager 24 ugers behandling

***De præsenterede resultater er fra et enkelt tidspunkt. En patient kan mangle eller have haft et andet resultat for uge 4 og uge 12

† Disse kriterier blev anvendt i protokollen: Hvis hcv-RNA findes positivt i uge 12, og der er et fald på $< 2\log_{10}$ fra *baseline*, skal patienterne stoppe behandlingen. Hvis hcv-RNA findes positivt i uge 12, og der er et fald på $\geq 2\log_{10}$ fra *baseline*, skal der testes for hcv-RNA i uge 24, og hvis dette findes positivt, skal patienten stoppe behandlingen.

Den negative prædiktive værdi for vedvarende respons hos patienter behandlet med PegIntron i monoterapi var 98 %.

Samtidig infektion med hcv/hiv

Der er udført to forsøg hos patienter med samtidig infektion af hcv og hiv. Respons på behandlingen i disse 2 forsøg er vist i **Tabel 13**. Forsøg 1 (RIBAVIC; P01017) var et randomiseret, multicenterforsøg, der omfattede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage PegIntron (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med

en opfølgningsperiode på 6 måneder. Forsøg 2 (P02080) var et randomiseret, enkelt centerforsøg, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage PegIntron (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af patienter, der var inficeret med genotyper 2 og 3 og virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgningsperiode.

Tabel 13 Vedvarende virologisk respons efter PegIntron i kombination med Ribavirin hos patienter med samtidig infektion af hcv/hiv, baseret på genotype

	Forsøg 1 ¹			Forsøg 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-værdi ^a	PegIntron (100 or 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	P-værdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	22 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (19/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: P-værdi baseret på chi-square test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge PegIntron og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge PegIntron.

d: ribavirin dosis var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg, og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(23): F27-F36.

Histologisk respons

Leverbiopsier blev taget før og efter behandling i Forsøg 1 og var tilgængelige for 210 af de 412 forsøgspersoner (51%). Både Metavir-score og Ishak-graden faldt blandt forsøgspersoner, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin. Dette fald var signifikant blandt de responderende (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabilt (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blandt de ikke-responderende. Med hensyn til aktivitet viste omkring en tredjedel af de vedvarende responderende bedring, og ingen viste forværring. Der var ingen bedring i relation til fibrose observeret i forsøget. Steatose var signifikant forbedret hos de patienter, der var inficeret med hcv-genotype 3.

PegIntron/ribavirin genbehandling af patienter, som ikke har responderet på tidligere behandling

2.293 patienter i et ikke sammenligningsforsøg, som havde moderat til svær fibrose, hvor tidligere behandling med kombinationen af alfa interferon/ribavirin var uden effekt, blev behandlet med PegIntron givet subkutant (1,5 mikrogram/kg/uge) i kombination med ribavirin baseret på kropsvægt. Manglende effekt af tidligere behandling blev defineret som recidiv eller non-respons (hcv-RNA-positiv ved afslutningen på en 12 ugers behandling).

Patienter, som var hcv-RNA-negative ved afslutningen af en 12 ugers behandling, fortsatte behandlingen i alt 48 uger og blev overvåget i de næste 24 uger efter, at behandlingen var afsluttet. 12 ugers respons på behandlingen blev defineret som ikke målbart hcv-RNA efter 12 ugers behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er defineret som ikke målbart hcv-RNA 24 uger efter endt behandling (Tabel 14).

Tabel 14 Responsrater på genbehandling af patienter, som ikke har responderet på tidligere behandling

	Patienter med ikke målbart hcv-RNA efter 12 ugers behandling og SVR lige efter genbehandling				
	Interferon alfa/ribavirin		Peginterferon alfa/ribavirin		Samlet population*
	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Overordnet respons	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2.286) 19,5 ; 23,9
Tidligere respons					
Recidiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (142/377) 32,8 ; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2 ; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (16/39) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2 ; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (69/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	28,6 (17/44) 19,7 ; 37,5	9,9 (123/1.242) 7,7 ; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,4 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	55,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (10/17) 42,5 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
METAVIR Fibrose-score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (162/426)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Baseline virusbelastning					
HVL (<600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1 ; 19,1
LVL (≥600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR: Ikke-responderende defineres som serum/plasma-hcv-RNA-positive ved afslutning af mindst 12 ugers behandling. Plasma-hcv-RNA blev målt ved en videnskabeligt baseret kvantitativ polymerasekædereaktionsanalyse på et centralt laboratorium

*Intention to treat-populationen inkluderer 7 patienter, hvor mindst 12 ugers tidligere behandling ikke kunne bekræftes.

Overordnet havde ca. 36 % (821/2.286) af patienterne ikke målbart plasma-hcv-RNA i den 12. behandlingsuge, målt ved hjælp af en videnskabelig baseret test (detektionsgrænse 125 IE/ml). I denne undergruppe opretholdt 56 % (463/823) den virologiske responsrate. For patienter, som tidligere ikke har responderet på behandling med ikke-pegylet interferon eller pegylet interferon, og som var negative i 12. behandlings uge, var den vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Blandt

480 patienter med > 2 log viral reduktion, men målbar virus i uge 12, fortsatte sammenlagt 188 patienter behandlingen. Hos disse patienter var SVR 12 %.

Ikke-responderende, som tidligere havde fået behandling med pegyleret interferon alfa/ribavirin, var mindre tilbøjelige til at respondere i 12. uge på genbehandling end ikke-responderende på ikke pegyleret interferon alfa/ribavirin (12,4 % *versus* 28,6 %). Hvis respons i 12. uge imidlertid var opnået, var der en lille forskel i SVR uanset tidligere behandling eller tidligere respons.

Data vedrørende langtidsvirkning - Voksne

Et stort forsøg med langtidsopfølgning inkluderede 567 patienter efter behandling i en tidligere forsøg med PegIntron (med eller uden ribavirin). Formålet med forsøget var at vurdere varigheden af det vedvarende virologiske respons (SVR) og bestemme betydningen af den fortsatte virale negativitet på det kliniske resultat. 327 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning og kun 3 ud af 366 vedvarende responderende fik recidiv under forsøget.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 99 % (95 % CI: 98-100 %). SVR resulterer, efter behandling af kronisk hcV med PegIntron (med eller uden Ribavirin), i langtidsclearance af virus og giver afhjælpning af den hepatiske infektion og klinisk "helbredelse" af kronisk hcV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatiske tilfælde hos patienter med cirrose (inklusive hepatokarcinom).

Klinisk virkning og sikkerhed – pædiatrisk population

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig hcV-RNA deltog i et multicenter-forsøg og blev behandlet med ribavirin 15 mg/kg per dag plus PegIntron 60 µg/m² én gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på hcV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med hcV Genotype 1 og 62 % < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data for børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, skal fordel/risiko for kombinationen af PegIntron og ribavirin nøje overvejes i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Forsøgets resultater er sammenfattet i Tabel 15.

Tabel 15 Vedvarende virologisk responsrate (n^{a,b} (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge med genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107

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

a: Respons på behandling blev defineret som ikke detekterbar hcV-RNA 24 uger efter behandlingen, laveste grænse for detektion = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) fik 24 ugers behandling, mens de med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) fik 48 ugers behandling.

Data vedrørende langtidsvirkning – pædiatrisk population

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 94 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C efter behandling i et multicenterstudie. Heraf var 63 vedvarende respondenter. Formålet med dette studie var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedvarende respondenter 24 uger efter behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger. Efter 5 år afsluttede 85 % (80/94) af alle deltagende patienter og 86 % (54/63) af de vedvarende respondenter studiet. Ingen af de pædiatriske forsøgspersoner med SVR fik tilbagefald i den 5-årige opfølgningsperiode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

PegIntron er et velkarakteriseret polyethylenglycol-modificeret ("peglyeret") derivat af interferon alfa-2b og består hovedsageligt af monopeglyerede arter. Plasmahalveringstiden for PegIntron er forlænget i sammenligning med ikke-peglyeret interferon alfa-2b. PegIntron har et potentiale for at depegylere til frit interferon alfa-2b. Den biologiske aktivitet af de peglyerede isomerer er kvalitativt den samme, men svagere end frit interferon alfa-2b.

Efter subkutan indgift forekommer maksimale serumkoncentrationer mellem 15-44 timer efter dosis, og vedvarer i op til 48-72 timer efter dosis.

PegIntron $C_{\max}$ og AUC målinger stiger på en dosis-relateret måde. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,99 l/kg.

Efter flere doser akkumuleres immunreaktive interferoner. Der er imidlertid kun en beskedent stigning i biologisk aktivitet målt ved et bioassay.

Gennemsnitlig (SD) PegIntron eliminationshalveringstid er cirka 40 timer (13,3 timer) med tilsyneladende clearance på 22,0 ml/time·kg. De mekanismer, der er involveret i udskillelsen af interferoner hos mennesker, er ikke blevet fuldstændigt belyst. Renal elimination kan imidlertid forklare en mindre del (cirka 30 %) af den tilsyneladende clearance af PegIntron.

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse synes at være ansvarlig for 30 % af total clearance af PegIntron. I en enkeltdosisforsøg (1,0 mikrogram/kg) hos patienter med nedsat nyrefunktion, steg $C_{\max}$, AUC og halveringstiden i forhold til graden af nyrefunktionsforringelse.

Efter gentagne doser af PegIntron (1,0 mikrogram/kg indgivet subkutant hver uge i fire uger) reduceres clearance af PegIntron med gennemsnitlig 17 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/minut) og med gennemsnitlig 44 % hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Baseret på resultater med enkelt-dosis var clearance den samme hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion uden dialyse som hos patienter, der fik hæmodialyse. Dosen af PegIntron i monoterapi bør reduceres hos patienter med moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut må ikke behandles med PegIntron i kombination med ribavirin (2-stofs- eller 3-stofs behandling) (se pkt. 4.3).

På grund af betydelig variabilitet i interferons farmakokinetik fra person til person anbefales det, at patienter med stærkt nedsat nyrefunktion monitoreres omhyggeligt under behandling med PegIntron (se pkt. 4.2)

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for PegIntron er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leverfunktionspåvirkning.

Ældre (> 65 år)

Farmakokinetikken for PegIntron efter en enkelt subkutan dosis på 1,0 mikrogram/kg var ikke påvirket af alder. Resultater tyder på, at det ikke er nødvendigt med dosisændring af PegIntron med stigende alder.

Pædiatrisk population

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for PegIntron og ribavirin (kapsler og oral opløsning) hos børn og unge patienter med kronisk hepatitis C er blevet evalueret i et klinisk forsøg. Hos børn og unge patienter, der fik legemsoverflade-justeret dosering af PegIntron med 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{uge}$, forudses det log-transformerede ratioestimat af eksponering i doseringsintervallet at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end observeret hos voksne, der fik 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uge}$.

Interferonneutraliserende faktorer

Analysen af interferonneutraliserende faktor blev udført på serum-prøver fra patienter, som fik PegIntron i det kliniske forsøg. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer interferons antivirale aktivitet. Den kliniske forekomst af neutraliserende faktorer hos patienter, der fik PegIntron 0,5 mikrogram/kg, er 1,1 %.

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

PegIntron

Bivirkninger, der ikke sås i kliniske forsøg, blev ikke set i toksicitetsforsøg hos aber. Disse studier var begrænset til fire uger på grund af fremkomsten af anti-interferon antistoffer hos de fleste aber.

Der er ikke foretaget reproduktionsforsøg med PegIntron. Interferon alfa-2b er vist at være abortfremkaldende i primater. PegIntron kan sandsynligvis også have denne virkning. Effekt på fertiliteten er ikke undersøgt. Det er uvist, om dele af dette lægemiddel udskilles i mælken hos forsøgsdyr eller mennesker (se pkt. 4.6 for relevante humane data om graviditet og amning). PegIntron viste intet genotoksisk potentiale.

Den relative non-toksicitet af monomethoxy-polyethylenglycol (mPEG), som frigøres fra PegIntron ved metabolisme *in vivo*, er blevet påvist i prækliniske akutte og subkroniske toksicitetsforsøg hos gnavere og aber, standard embryoføtale udviklingsforsøg og *in vitro* mutagenicitetsforsøg.

PegIntron plus ribavirin

Ved anvendelse i kombination med ribavirin forårsagede PegIntron ikke nogen virkninger, som ikke tidligere var set med hvert aktivt stof alene. Den største behandlingsrelaterede ændring var en reversibel, mild til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større end den, der sås ved hvert aktivt stof alene.

Der er ikke udført forsøg på unge dyr med henblik på at undersøge effekten af behandling med PegIntron på vækst, udvikling, seksuel modning og adfærd. Prækliniske toksicitetsresultater hos unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den overordnede vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.2 af SPC for Rebetol, hvis PegIntron skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Pulver

Dinatriumphosphat, vandfri
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Saccharose
Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel bør kun tilberedes med det leverede solvens (se pkt. 6.6). Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Før rekonstitution

3 år.

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser under brug indtil indgift brugerens ansvar og skal normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulveret er påfyldt i et 2 ml hætteglas (Type I flintglas) med en butylgummiprop i flip-off-forsegling af aluminium med en polypropylenhætte. Solvens findes i en 2 ml ampul (Type I flintglas).

PegIntron leveres som:

- 1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 1 ampul solvens til parenteral brug;
- 1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 1 ampul solvens til parenteral brug, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet;
- 4 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 4 ampuller solvens til parenteral brug;
- 4 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning, 4 ampuller solvens til parenteral brug, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter;
- 6 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 6 ampuller solvens til parenteral brug.
- 12 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning, 12 ampuller solvens til parenteral brug, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for indgift og anden håndtering

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 0,7 ml vand til injektionsvæsker for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under tilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen afmåles og injiceres. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron, injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning har en koncentration på 50 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 0,7 ml vand til injektionsvæsker for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under tilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen afmåles og injiceres. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron, injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning har en koncentration på 80 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 0,7 ml vand til injektionsvæsker for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under tilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen afmåles og injiceres. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron, injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning har en koncentration på 100 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 0,7 ml vand til injektionsvæsker for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under tilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen afmåles og injiceres. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron, injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning har en koncentration på 120 mikrogram/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 0,7 ml vand til injektionsvæsker for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under tilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen afmåles og injiceres. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron, injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning har en koncentration på 150 mikrogram/0,5 ml.

Ved hjælp af en steril injektionssprøjte og kanyler injiceres 0,7 ml vand til injektionsvæsker, i hætteglasset med PegIntron. Opløsning af pulveret fuldendes ved at omrøre forsigtigt. Den foreskrevne dosis kan herefter udtrækkes med en steril injektionssprøjte og injiceres. En komplet instruktion er givet i bilaget til indlægssedlen.

Som ved alle parenterale lægemidler skal den tilberedte opløsning inspiceres visuelt før indgift. Den rekonstituerede opløsning bør være klar og farveløs. Hvis der er misfarvning eller bundfald i den rekonstituerede opløsning, må den ikke anvendes. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

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

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

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

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

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

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

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

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. maj 2000
Dato for seneste fornyelse: 25. maj 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 50 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 80 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 100 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 120 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 150 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b efter tilberedning som anbefalet.

Det aktive stof er en covalent konjugering af rekombinant interferon alfa-2b* med monomethoxypolyethylenglycol. Potensen af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med et andet pegyleret eller ikke-pegyleret protein i samme terapeutiske gruppe (se pkt. 5.1).

*produceret ved hjælp af rDNA teknologi i *E. coli*-celler indeholdende et genetisk fremstillet plasmahybrid med et interferon alfa-2b-gen fra humane leukocytter.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt pen indeholder 40 mg saccharose per 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Hvidt pulver.

Klar og farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne (3-stofsbehandling)

PegIntron i kombination med ribavirin og boceprevir (3-stofsbehandling) er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) genotype 1-infektion hos voksne patienter (18 år og ældre) med kompenseret leversygdom, der ikke tidligere har været i behandling, eller hvor tidligere behandling er mislykkedes (se pkt. 5.1).

Se produktresuméer (SPC'er) for ribavirin og boceprevir, når PegIntron skal bruges i kombination med disse lægemidler.

Voksne (2-stofsbehandling og monoterapi)

PegIntron er indiceret til behandling af voksne patienter (18 år og ældre) med CHC, som er positive med hensyn til hepatitis C-virus-RNA (hcv-RNA), inklusive patienter med kompenseret cirrose og/eller co-inficerede med klinisk stabil hiv (se pkt. 4.4).

PegIntron i kombination med ribavirin (2-stofsbehandling) er indiceret til behandling af CHC-infektion hos voksne patienter, der ikke tidligere har været i behandling, inklusive patienter med klinisk stabil hiv-co-infektion, og til voksne patienter, hvor tidligere kombinationsbehandling med interferon alfa (pegylet eller non-pegylet) plus ribavirin eller interferon alfa monoterapi er mislykkedes (se pkt. 5.1).

Interferon-monoterapi, inklusive PegIntron, er hovedsageligt indiceret i tilfælde af intolerance eller kontraindikation over for ribavirin.

Se SPC for ribavirin, når PegIntron skal bruges i kombination med ribavirin.

Pædiatrisk population (2-stofsbehandling)

PegIntron er, i kombination med ribavirin, indiceret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for hcv-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Se SPC for ribavirin kapsler eller oral opløsning, når PegIntron skal anvendes i kombination med ribavirin.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør kun initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med hepatitis C.

Dosering

PegIntron bør indgives som en ugentlig subkutan injektion. Den indgivne dosis hos voksne afhænger af, om den anvendes som kombinationsbehandling (2-stofs- eller 3-stofsbehandling) eller som monoterapi.

PegIntron kombinationsbehandling (2-stofs- eller 3-stofsbehandling)

2-stofsbehandling (PegIntron med ribavirin): Kan anvendes til alle voksne og pædiatriske patienter i alderen tre år og ældre.

3-stofsbehandling (PegIntron med ribavirin og boceprevir): Kan anvendes til voksne patienter med genotype 1-CHC.

Voksne - Dosering

PegIntron 1,5 mikrogram/kg/uge i kombination med ribavirin kapsler.

Den foreskrevne dosis PegIntron 1,5 µg/kg til anvendelse i kombination med ribavirin kan indgives efter vægtkategorier og styrken af PegIntron, som anført i **Tabel 1**.

Ribavirin-kapsler skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser samtidig med et måltid (morgen og aften).

Tabel 1 - Dosering ved kombinationsbehandling*

Legemsvægt (kg)	PegIntron		Ribavirin-kapsler	
	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)	Total daglig ribavirin dosis (mg)	Antal kapsler (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 3 aften

c: 3 morgen, 3 aften

d: 3 morgen, 4 aften

* Se SPC for boceprevir for detaljer omkring hvilken dosis boceprevir, der skal bruges ved 3-stofsbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighed - Behandlingsnaive patienter

3-stofsbehandling: Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling: Forudsættelse for vedvarende virologisk respons - Patienter inficeret med virus genotype 1, som ikke opnår ikke-detekterbar hcv-RNA eller demonstrerer tilstrækkeligt virologisk respons ved uge 4 eller 12, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologisk responderende og bør evalueres for seponering (se også pkt. 5.1).

Genotype 1:

- Patienter, som ikke har detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12, bør fortsætte behandlingen i yderligere ni måneder (dvs. i alt 48 uger).

- Patienter med detekterbar, men ≥ 2 log fald i hcv-RNA-niveau fra *baseline* ved behandlingsuge 12, bør revurderes ved behandlingsuge 24, og hvis hcv-RNA ikke er målbart, bør de fortsætte hele behandlingsforløbet (dvs. i alt 48 uger). Dog bør det overvejes at afbryde behandlingen, hvis hcv-RNA stadig kan genfindes ved behandlingsuge 24.

- I undergruppen af patienter med genotype 1 og lav virusmængde (< 600.000 IE/ml), som bliver hcv-RNA-negative ved behandlingsuge 4, og som stadig er hcv-RNA-negative ved uge 24, kan behandlingen enten stoppes efter denne 24 ugers behandlingsperiode eller fortsættes i yderligere 24 uger (dvs. en samlet 48 ugers behandlingsperiode). Imidlertid kan en samlet 24 ugers behandlingsperiode være forbundet med større risiko for relaps frem for en 48 ugers behandlingsperiode (se pkt. 5.1).

Genotype 2 eller 3:

Det anbefales, at alle patienter behandles med 2-stofsbehandling i 24 uger, bortset fra hcv/hiv co-inficerede patienter, der bør behandles i 48 uger.

Genotype 4:

Patienter inficeret med genotype 4 betragtes generelt som sværere at behandle, og begrænsede forsøgsresultater (n=66) tyder på, at de er forenelige med en behandlingsvarighed med 2-stofsbehandling som for genotype 1.

Voksne - Behandlingsvarighed - hcv/hiv co-infektion

2-stofsbehandling: Den anbefalede behandlingsvarighed af hcv/hiv co-inficerede patienter er 48 uger med 2-stofsbehandling uanset genotype.

Forudsigelighed af respons og non-respons ved hcv/hiv co-infektion – Tidlig virologisk respons i Uge 12, defineret som et 2 log viralt fald i load eller ikke-detekterbare niveauer af hcv-RNA, har vist sig at være forudsigeligt for et vedvarende respons. Den negative forudsigelige værdi for vedvarende respons hos hcv/hiv co-inficerede patienter, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin, var 99 % (67/68; Forsøg 1) (se pkt. 5.1). En positiv forudsigelig værdi på 50 % (52/104; Forsøg 1) blev observeret for hcv/hiv co-inficerede patienter, der fik 2-stofsbehandling.

Voksne - Behandlingsvarighed – Genbehandling

3-stofsbehandling: Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling: Forudsigelighed af vedvarende virologisk respons – Alle patienter, uanset genotype, der har vist serum hcv-RNA under de målbare grænser i Uge 12, bør modtage 48 ugers 2-stofsbehandling. Det er ikke sandsynligt, at genbehandlede patienter, hvis det er mislykkedes at opnå virologisk respons (dvs. hcv-RNA under detektionsgrænsen) i Uge 12, vil have vedvarende virologiske reaktioner efter 48 ugers behandling (se også pkt. 5.1).

Genbehandling af mere end 48 ugers varighed for ikke-responderende patienter med genotype 1 er ikke blevet undersøgt med kombinationsbehandling med pegylret interferon alfa-2b og ribavirin.

Pædiatrisk population (kun 2-stofsbehandling) - Dosering

Dosering til børn i alderen 3 år og derover og unge patienter er baseret på patientens legemsoverfladeareal for PegIntron og på legemsvægt for ribavirin. Den anbefalede dosis for PegIntron er 60 µg/m²/uge subkutan i kombination med 15 mg/kg/dag ribavirin oralt fordelt på to doser sammen med et måltid (morgen og aften).

Pædiatrisk population (kun 2-stofsbehandling) - Behandlingsvarighed

- Genotype 1:
Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 1 år. Ved ekstrapolation fra kliniske data fra kombinationsbehandling med standard interferon hos pædiatriske patienter (negativ prædiktiv værdi 96 % for interferon alfa-2b/ribavirin), har patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologisk responderende. Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får PegIntron/ribavirin kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 hcv-RNA falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar hcv-RNA i behandlingsuge 24.
- Genotype 2 eller 3:
Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 24 uger.
- Genotype 4:
Kun 5 børn og unge med Genotype 4 blev behandlet i kliniske forsøg med PegIntron/ribavirin. Den anbefalede behandlingsvarighed ved 2-stofsbehandling er 1 år. Det anbefales, at behandling af børn og unge patienter, der får PegIntron/ribavirin i kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 hcv-RNA falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar hcv-RNA i behandlingsuge 24.

PegIntron-monoterapi – Voksne

Dosering

Ved monoterapi er PegIntron-regimenet 0,5 eller 1,0 µg/kg/uge. Den laveste styrke, der er til rådighed for PegIntron, er 50 µg/0,5 ml. Doser til patienter, der ordineres 0,5 µg/kg/uge, skal således justeres ved volumen, som vist i **Tabel 2**. For dosen 1,0 µg/kg kan der foretages en tilsvarende justering af volumen, eller der kan anvendes andre styrker, som vist i **Tabel 2**. PegIntron monoterapi blev ikke undersøgt i hcv/hiv co-inficerede patienter.

Tabel 2- Dosering ved monoterapi

Legemsvægt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)	Styrke af PegIntron (µg/0,5ml)	Indgives en gang om ugen (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglas skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumner.

Behandlingsvarighed

Hos patienter, som udviser virologisk respons ved uge 12, bør behandlingen fortsættes i en periode på mindst tre måneder mere (svarende til totalt seks måneder). Bestemmelsen om at forlænge behandlingen til et års behandling bør træffes på grundlag af andre prognostiske faktorer (såsom alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose).

Dosisjustering for alle patienter (monoterapi og kombinationsbehandling)

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieværdier under behandling med PegIntron monoterapi eller kombinationsbehandling, skal doserne af PegIntron og/eller ribavirin justeres efter behov, indtil bivirkningerne aftager. Dosisreduktion af boceprevir anbefales ikke. Boceprevir må ikke gives uden samtidig behandling med PegIntron og ribavirin. Da efterlevelse kan være vigtig for udfaldet af behandlingen, skal doser for PegIntron og ribavirin være så tæt på den anbefalede standard dosis som muligt. Vejledninger for dosisjustering blev udviklet i kliniske forsøg.

Kombinationsbehandling - vejledninger for dosisreduktion

Tabel 2a Retningslinjer for dosisjustering af kombinationsbehandling, baseret på laboratoriske parametre

Laboratorieværdier	Reducer kun ribavirin daglig dosis (se note 1) hvis:	Reducer kun PegIntron dosis (se note 2), hvis:	Seponer kombinationsbehandling, hvis:
Hæmoglobin	≥ 8,5 g/dl, og < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Bemærk: Hæmoglobin hos patienter med tidligere stabil hjertesygdom Børn og unge: Ikke relevant	≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin under en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion)		< 12 g/dl efter 4 ugers dosisreduktion
Leukocytter	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, og < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, og < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocytter	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l, og	< 25 x 10 ⁹ /l

		< 50 x 10 ⁹ /l (voksne) ≥ 50 x 10 ⁹ /l, <70 x 10 ⁹ /l (børn og unge)	(voksne) < 50 x 10 ⁹ /l (børn og unge)
Bilirubin – direkte	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubin - indirekte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (i > 4 uger)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Sponer ribavirin- behandlingen hvis CrCL < 50 ml/min
Alanin- aminotransferase (ALAT) eller Aspartat- aminotransferase (ASAT)	-	-	2 x baseline og > 10 x ULN* 2 x baseline og > 1 x ULN*

* Øvre grænse for normalområdet

Note 1: Hos voksne patienter er 1. dosisreduktion af ribavirin med 200 mg/dag (undtagen hos patienter, der fik 1.400 mg, her bør dosis nedsættes med 400 mg/dag). 2. dosisreduktion af ribavirin er med yderligere 200 mg/dag, hvis det er nødvendigt. Patienter, hvis ribavirindosis er reduceret til 600 mg dagligt, skal have et 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen.

Hos børn og unge patienter er 1. dosisreduktion af ribavirin til 12 mg/kg/dag, 2. dosisreduktion af ribavirin er til 8 mg/kg/dag.

Note 2: Hos voksne patienter er 1. dosisreduktion af PegIntron til 1 µg/kg/uge. 2. dosisreduktion af PegIntron er til 0,5 µg/kg/uge, hvis det er nødvendigt. For patienter i PegIntron monoterapi: Der henvises til afsnittet om retningslinjer for dosisreduktion ved monoterapi.

Hos børn og unge reduceres PegIntron 1. gang til 40 µg/m²/uge, 2. dosisreduktion af PegIntron er til 20 µg/m²/uge.

Dosisreduktion af PegIntron hos voksne kan ske ved at reducere det ordinerede volumen eller ved at bruge en lavere styrke, som anført i Tabel 2b. Dosisreduktion af PegIntron hos børn og unge kan ske ved at modificere den anbefalede dosis i to trin fra den originale startdosis på 60 µg/m²/uge til 40 µg/m²/uge og så til 20 µg/m²/uge hvis nødvendigt.

Tabel 2b To-trins-dosisreduktion af PegIntron i kombinationsbehandling hos voksne				Anden dosisreduktion til PegIntron 0,5 µg/kg			
Første dosisreduktion til PegIntron 1 µg/kg							
Legems- vægt (kg)	PegIntron styrke (µg/0,5 ml)	Mængden af PegIntron, der skal administrere s (µg)	Volumen af PegIntron, der skal administre res (ml)	Legems- vægt (kg)	PegIntron styrke (µg/0,5 ml)	Mængden af PegIntron, der skal administre- res (µg)	Volumen af PegIntron, der skal administre- res (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

PegIntron monoterapi vejledninger for dosisreduktion hos voksne

Retningslinjer for dosisjustering hos voksne patienter, som anvender PegIntron monoterapi, fremgår af Tabel 3a.

Tabel 3a Retningslinjer for dosisjustering for PegIntron-monoterapi hos voksne, baseret på laboratorieparametre

Laboratorieværdier	Reducer PegIntron til halv dosis, hvis:	Seponer PegIntron, hvis:
Neutrofiler	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Hos voksne patienter, som anvender PegIntron 0,5 µg/kg som monoterapi, kan dosisreduktion ske ved at reducere det ordinerede volumen med halvdelen som vist i Tabel 3b.

Tabel 3b – Reduceret PegIntron-dosis (0,25 µg/kg) for 0,5 µg/kg monoterapiet hos voksne

Legemsvægt (kg)	PegIntron-styrke (µg/0,5 ml)	Mængde PegIntron, der skal indgives (µg)	PegIntron-volumen, der skal indgives (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglass skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumener.

Hos voksne patienter, som anvender PegIntron 1,0 µg/kg som monoterapi, kan dosisreduktion ske ved at reducere det ordinerede volumen med halvdelen eller ved at anvende en lavere styrke, som vist i Tabel 3c.

Tabel 3c – Reduceret PegIntron-dosis (0,5 µg/kg) for 1,0 µg/kg monoterapiet hos voksne

Legemsvægt (kg)	PegIntron styrke (µg/0,5 ml)	Mængde PegIntron, der skal indgives (µg)	PegIntron volumen, der skal indgives (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Mindste indgift med pen er 0,2 ml.

* Hætteglass skal anvendes.

** Ved vægt > 120 kg bør PegIntron dosis beregnes på grundlag af den enkelte patients vægt. Dette kan kræve kombination af flere PegIntron-styrker og volumener.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Monoterapi

PegIntron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat til kraftig nedsættelse af nyrefunktionen. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bør initialdosis af PegIntron reduceres med 25 %. Patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) bør have initialdosis af PegIntron reduceret med 50 %. Der er ingen resultater til rådighed for anvendelse af PegIntron hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/minut (se pkt. 5.2). Patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, inklusive patienter i hæmodialyse, bør nøje monitoreres. Hvis nyrefunktionen nedsættes under behandling, bør PegIntron-behandlingen seponeres.

Kombinationsbehandling

Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut må ikke behandles med PegIntron i kombination med ribavirin (se ribavirin SPC). Når det gives som kombinationsbehandling, bør patienter med nedsat nyrefunktion monitoreres mere omhyggeligt for udvikling af anæmi.

Nedsat leverfunktion

Sikkerhed og effekt ved PegIntron-behandling er ikke blevet vurderet hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, derfor må PegIntron ikke anvendes til disse patienter.

Ældre (≥ 65 år)

Der er ingen påviselige aldersrelaterede virkninger på farmakokinetikken for PegIntron. Resultater fra ældre patienter behandlet med en enkelt dosis PegIntron tyder på, at ingen ændring i PegIntron dosis er nødvendig på basis af alder (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

PegIntron kan anvendes i kombination med ribavirin hos pædiatriske patienter i alderen 3 år og ældre.

Administration

PegIntron skal gives som subkutan injektion. For specielle håndteringsoplysninger se pkt. 6.6. Patienterne kan selv injicere PegIntron, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt og med opfølgning hos lægen efter behov.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et hvilket som helst interferon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
- Anamnese med alvorlig forud eksisterende hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom i de seneste seks måneder (se pkt. 4.4);
- Anværg, svækkende sygdomstilstande;
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom;
- Alvorligt nedsat leverfunktion eller dekompenaseret levercirrose;
- Forud eksisterende thyroideasygdom, medmindre den kan kontrolleres med standardbehandling;
- Epilepsi og/eller påvirket centralnervesystem (CNS)-funktion;
- hcv/hiv-patienter med cirrose og en Child-Pugh score ≥ 6.
- PegIntron i kombination med telbivudin.

Pædiatrisk population

- Eksisterende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling

Se også SPC for ribavirin og boceprevir, hvis PegIntron skal gives som kombinationsbehandling hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlig CNS-påvirkning, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, er set hos nogle patienter under PegIntron-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Andre CNS-virkninger inklusive aggressiv adfærd (sometider rettet mod andre, såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand er blevet set med alfa-2b interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den ordinerende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller hvis selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at PegIntron seponeres, og at patienten følges med passende psykiatrisk intervention.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstande

Hvis behandling med peginterferon alfa-2b bedømmes som værende nødvendig hos voksne patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiske lidelser, bør dette kun initieres efter afklaring af en passende individuel diagnostisk og terapeutisk behandling af den psykiatriske lidelse.

- Brug af PegIntron hos børn og unge som har eller har haft svære psykiske tilstande er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Blandt børn og unge behandlet med interferon alfa-2b i kombination med ribavirin er selvmordstanker eller -forsøg hyppigere rapporteret sammenlignet med voksne patienter (2,4 % vs. 1 %) under behandling og under 6 måneders efterbehandling. Børn og unge oplevede ligesom voksne andre psykiske bivirkninger (f.eks. depression, følelsesmæssig labilitet og døsigthed)

Patienter med misbrug

hcv-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere af alkohol, cannabis osv.), har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa bedømmes som værende nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for anden misbrug vurderes omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling påbegyndes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist, overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter at behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Vækst og udvikling (børn og unge)

Under behandlingsforløbet, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindelig. Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med pegyleret interferon/ribavirin er indikative for betragtelig højdereduktion. 32 % (30/94) af forsøgspersonerne udviste >15 procentreduktion på højdepercentilen for alderen 5 år efter afsluttet behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes med de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er vigtigt at tage i betragtning, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter.

- Denne risiko skal vægtes mod sygdomskaraktistika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet, der kan have en negativ effekt på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion), såvel som prognostiske faktorer på respons (hcv-genotype og virusbelastning).

Når det er muligt, bør barnet først behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Selvom data er begrænsede, blev der ikke set tegn på langtidsvirkning på kønsmodningen i det 5-årige opfølgende observationsstudie.

Mere udtalt sløvhed og koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis ældre, behandlet med høje doser ved onkologiske indikationer. Selv om disse virkninger almindeligvis er reversible, tog fuldstændig restitution hos nogle få patienter op til tre uger. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af interferon alfa.

Alle patienter i de udvalgte kliniske forsøg af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Akut overfølsomhed

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) er observeret i sjældne tilfælde under interferon alfa-2b-behandling. Hvis en sådan reaktion udvikles under behandling med PegIntron, skal behandlingen seponeres og passende behandling omgående iværksættes. Forbigående udslæt kræver ikke afbrydelse af behandlingen.

Kardiovaskulære system

Som med interferon alfa-2b kræves tæt monitorering af voksne patienter med tidligere hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller nuværende arytmi-lidelser, der får PegIntron-behandling. Det anbefales, at patienter, der har forud eksisterende hjerteanomaler, får taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) responderer sædvanligvis på konventionel behandling, men kan kræve seponering af PegIntron. Der foreligger ingen data for børn og unge med tidligere hjertesygdom.

Leversvigt

PegIntron øger risikoen for leverdekompensation og død hos patienter med cirrose. Som ved alle interferoner seponeres PegIntron hos patienter, der udvikler forlængede koagulationsmarkører, hvilket kan være tegn på leversvigt. Leverenzymers og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Hydrering

Tilstrækkelig hydrering skal opretholdes hos patienter, der får PegIntron-behandling, da hypotension relateret til væskemangel er observeret hos nogle patienter behandlet med alfa interferoner. Væsketilførsel kan være nødvendigt.

Lungeforandringer

Lungeinfiltrater, pneumonitis og pneumoni, i visse tilfælde dødeligt forløbende, er i sjældne tilfælde blevet set hos interferon alfa-behandlede patienter. Enhver patient, der får feber, hoste, dyspnø eller andre luftveissymptomer, skal have taget thorax-røntgen. Hvis dette thorax-røntgen viser lungeinfiltrater, eller der er tegn på forringet lungefunktion, skal patienten følges nøje, og om nødvendigt skal interferon alfa seponeres. Øjeblikkelig seponering af interferon alfa og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af lungebivirkningerne.

Autoimmun sygdom

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune sygdomme er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune sygdomme, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune sygdomme, bør evalueres nøje, og fordele *versus* risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Thyroideaændringer og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom er rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Øjenforandringer

Oftalmologiske forstyrrelser, inklusive nethindehæmoragi, nethinde-ekssudater, serøs nethindeløsning og retinal arterie- eller veneokklusion er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner (se pkt. 4.8). Alle patienter bør have foretaget en øjenundersøgelse ved behandlingens start. Enhver patient, som klager over øjetsymptomer, inklusive nedsat synsskarphe d eller forringet synsfelt skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser anbefales under PegIntron-behandling, især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Seponering af PegIntron bør overvejes hos patienter, der udvikler nye eller forværrede oftalmologiske forstyrrelser.

Thyroidea-ændringer

I sjældne tilfælde har voksne patienter behandlet for kronisk hepatitis C med interferon alfa udviklet thyroideaabnormiteter, enten hypothyreoidisme eller hyperthyreoidisme. Omtrent 21 % af børn behandlet med kombinationsbehandling med PegIntron/ribavirin fik øget thyroideastimulerende hormon (TSH). Omtrent 2 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Under initiering af PegIntron-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroideaabnormiteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. TSH-værdier bør bestemmes, hvis en patient under behandlingsforløbet udvikler symptomer, der stemmer overens med mulig nedsat thyroideafunktion. Ved tilstedeværelse af nedsat thyroideafunktion kan PegIntron-behandling fortsættes, hvis TSH værdier kan bibeholdes i normalområdet med medicin. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroideadysfunktion (f.eks. TSH).

Metaboliske forstyrrelser

Der er observeret hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales monitorering af lipidniveauer.

Samtidig infektion med hcv/hiv

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når PegIntron og ribavirin adderes til HAART terapi (se ribavirin SPC).

Hepatisk dekompenisering hos hcv/hiv co-inficerede patienter med fremskreden cirrose

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter. Andre *baseline*-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for hepatisk dekompenisering, inkluderer behandling med didanosin og forhøjet bilirubin serumkoncentration.

Co-inficerede patienter, der får både antiretroviral (ARV) og antihepatitis-behandling, bør monitoreres tæt. Child-Pugh-score bør vurderes under behandlingen. Hos patienter, som udvikler hepatisk dekomensation, skal antihepatitisbehandlingen seponeres øjeblikkeligt, og ARV-behandlingen skal revurderes.

Hæmatologiske anomalier hos hcv/hiv co-inficerede patienter

Patienter, der samtidig er inficeret med hcv/hiv, og som får peginterferon alfa-2b/ribavirin-behandling og HAART, kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske anomalier (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med hcv mono-inficerede patienter. Selvom hovedparten af dem kunne håndteres ved dosisreduktion, bør hæmatologiske parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2 og "Laboratorieanalyser" herunder og pkt. 4.8).

Patienter, der er i kombinationsbehandling med PegIntron og ribavirin og zidovudin, har en øget risiko for at udvikle anæmi. Samtidig anvendelse af denne kombination med zidovudin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5)

Patienter med lave CD4-tal

Blandt patienter, der er co-inficeret med hcv/hiv, er der begrænsede tilgængelige effekt- og sikkerhedsdata for patienter med CD4-tal under 200 celler/ μ l (N = 25). Forsigtighed anbefales derfor i behandlingen af patienter med lave CD4-tal.

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med hcv-behandling, henvises der til disses respektive SPC'er for kendskab og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med PegIntron og ribavirin.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik PegIntron og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af PegIntron og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Organtransplantatmodtagere

Sikkerheden og effekten af PegIntron alene eller i kombination med ribavirin ved behandling af hepatitis C hos lever- eller andre organtransplanterede er ikke blevet undersøgt. Præliminære resultater tyder på, at behandling med interferon alfa kan være forbundet med en øget frekvens af nyretransplantatafstødning. Afstødelse af levertransplantater også rapporteret.

Andet

På grund af meddelelser om at interferon alfa kan forvære tilstedeværende psoriasissygdom og sarkoidose, kan brug af PegIntron til patienter med psoriasis eller sarkoidose kun anbefales, hvis den potentielt gavnlige effekt retfærdiggør den mulige risiko.

Laboratorieundersøgelser

Hæmatologiske og klinisk-kemiske standardanalyser samt kontrol af thyroideafunktionen skal udføres hos alle patienter, før behandling påbegyndes. Acceptable udgangsværdier, som kan anvendes som retningslinje før påbegyndelse af PegIntron-behandling, er:

- Trombocytter $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofiler $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH-niveau skal være inden for normalområdet

Laboratorieundersøgelser skal udføres ved behandlingsuge 2 og 4 og herefter med mellemrum efter klinisk behov. HVC-RNA bør måles regelmæssigt under behandling (se pkt. 4.2).

Langtidsvedligeholdelses-monoterapi

I et klinisk studie blev det vist, at peginterferon alfa-2b ved lav dosis ($0,5 \mu\text{g/kg/uge}$) ikke var effektivt til langtidsvedligeholdelses-monoterapi (gennemsnitsvarighed 2,5 år) til forebyggelse af sygdomsprogression hos ikke-responderende med kompenseret cirrose. Der blev ikke observeret statistisk signifikant effekt på tiden til udvikling af den første kliniske hændelse (leverdekompensation, hepatocellulært karcinom, død og/eller levertransplantation) sammenlignet med manglende behandling. PegIntron bør derfor ikke anvendes som langtidsvedligeholdelses-monoterapi.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i PegIntron

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galaktose malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, det vil sige, at det praktisk taget er "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Telbivudin

Et klinisk studie, der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram subkutan en gang ugentligt, indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag denne bivirkning er ikke kendt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i SPC for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis B ikke klarlagt. Kombination af PegIntron og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Methadon

Hos patienter med kronisk hepatitis C, der fik stabil methadon-vedligeholdelsesbehandling og som var behandlingsnaive for peginterferon alfa-2b, øgede et tillæg af 1,5 mikrogram/kg/uge PegIntron subkutan i 4 uger R-methadon-AUC med ca. 15 % (95 % CI for AUC-ratio estimeret 103-128 %). Den kliniske signifikans af denne observation er ukendt; patienter bør imidlertid monitoreres for tegn og symptomer på øget sedativ effekt og respirationsdepression. Særligt hos patienter på en høj dosis methadon bør risikoen for forlængelse af QTc overvejes.

Peginterferon alfa-2b's virkning på samtidigt administreret medicin

Den potentielle interaktion mellem peginterferon alfa-2b (PegIntron) og substrater for metaboliske enzymer blev vurderet i 3 klinisk farmakologiske multidosis-studier. I disse studier blev virkningen af multidosisregimer med peginterferon alfa-2b (PegIntron) undersøgt hos forsøgspersoner med hepatitis C (1,5 mikrogram/uge) og raske forsøgspersoner (1 mikrogram/uge eller 3 mikrogram/uge) (**Tabel 4**). Der sås ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem peginterferon alfa-2b (PegIntron) og tolbutamid, midazolam eller dapson; dosisjustering er derfor ikke nødvendig, når peginterferon alfa-2b (PegIntron) administreres sammen med lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9, CYP3A4 og N-acetyltransferase. Samtidig administration af peginterferon alfa-2b (PegIntron) og koffein eller desipramin øger i beskeden grad eksponeringen for koffein og desipramin. Når patienterne får PegIntron sammen med medicin, der metaboliseres af CYP1A2 eller CYP2D6, er det ikke sandsynligt, at faldet i CYP-aktivitet har klinisk indvirkning, undtagen med medicin, der har en snæver terapeutisk margin (**Tabel 5**).

Tabel 4 Peginterferon alfa-2b's virkning på samtidigt administreret medicin

Samtidigt administreret medicin	Peginterferon alfa-2b dosis	Studiepopulation	Geometrisk middelværdi (med/uden peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Koffein (CYP1A2-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA

Samtidig administreret medicin	Peginterferon alfa-2b dosis	Studiepopulation	Geometrisk middelværdi (med/uden peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan hydrobromid (CYP2D6 og CYP3A-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramin (CYP2D6-substrat)	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,18 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mikrog/kg/uge (4 uger)	Raske forsøgspersoner (N=24)	1,00 (0,89; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrog/kg/uge (2 uger)	Raske forsøgspersoner (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (N-acetyltransferase-substrat)	1,5 mikrog/kg/uge (4 uger)	Forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Beregnet på baggrund af urindata samlet over et 48 timers interval

Beregnet på baggrund af urindata samlet over et 24 timers interval

Tabel 5 Forholdsregler ved samtidig administration (PegIntron skal administreres med forsigtighed, når det administreres sammen med følgende lægemidler)

Lægemiddel	Tegn, symptomer og behandling	Mekanisme og risikofaktorer
Theophyllin	Samtidig administration af theophyllin og PegIntron kan øge koncentrationen af theophyllin i blodet. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration. Der henvises til indlægssedlen for theophyllin, når det administreres sammen med PegIntron.	Theophyllins metabolisme hæmmes af PegIntrons hæmmende virkning på CYP1A2.
Thioridazin	Samtidig administration af thioridazin og PegIntron kan øge koncentrationen af thioridazin i blodet. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration. Der henvises til indlægssedlen for thioridazin, når det administreres sammen med PegIntron.	Thioridazins metabolisme hæmmes af PegIntrons hæmmende virkning på CYP2D6.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Der er rapporteret om stigning i koncentrationen af disse lægemidler i blodet, når de blev administreret i kombination med andre interferonpræparater, og forsigtighed skal derfor udvises.	Metabolismen af disse lægemidler i leveren kan være hæmmet.

Lægemiddel	Tegn, symptomer og behandling	Mekanisme og risikofaktorer
Zidovudin	Ved administration i kombination med andre interferonpræparater kan den hæmmende virkning på knoglemarvsfunktionen øges, og forværring af blodcellereduktionen såsom fald i hvide blodceller kan forekomme.	Virkningsmekanismen er ukendt, men begge lægemidler anses for at have en hæmmende virkning på knoglemarven.
Immunsuppressiva	Ved administration i kombination med andre interferonpræparater kan virkningen af immunsupprimerende behandling svækkes hos transplanterede (nyre, knoglemarv, etc.) patienter.	Transplantatafstødning kan fremkaldes.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem PegIntron og ribavirin i et flerdosis farmakokinetisk forsøg.

Hcv/hiv co-infektion

Nukleosidanaloger

Anvendelse af nukleosid-analoger, alene eller i kombination med andre nukleosider, har resulteret i lactacidose. Farmakologisk øger ribavirin fosforylede metabolitter af purinnukleosider *in vitro*. Denne virkning kunne øge den risiko for lactacidose, der er forårsaget af purinnukleosid-analoger (såsom didanosin eller abacavir). Ribavirin bør ikke anvendes samtidig med didanosin. Tilfælde af mitokondrietoksicitet, særligt mælkesyreacidose og pankreatitis, nogle dødelige, er rapporteret (se ribavirin SPC).

Til trods for at den nøjagtige mekanisme stadig mangler at blive belyst, er der set forværring af anæmi som følge af ribavirin, når zidovudin er en del af de lægemidler, der anvendes til behandling af hiv. Samtidig anvendelse af ribavirin med zidovudin kan ikke anbefales som følge af en øget risiko for anæmi (se pkt. 4.4). Det bør overvejes, hvorvidt zidovudin kan erstattes i en kombinationsbehandling med anti-retrovirale (ART) lægemidler, hvis en sådan allerede er etableret. Dette vil være særligt vigtigt for patienter, der har zidovudininduceret anæmi i anamnesen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder Kontraception til mænd og kvinder

PegIntron anbefales kun til brug hos fertile kvinder, når de anvender effektiv kontraception under behandlingen.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere til mandlige patienter, der får PegIntron i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen og i 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv kontraception under behandling og i 7 måneder efter, at behandlingen er afsluttet (se SPC for ribavirin).

Graviditet

Der forligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Interferon alfa-2b har vist sig at være abortfremkaldende hos primater. PegIntron forårsager sandsynligvis også denne effekt.

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. PegIntron skal kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet, derfor er behandling med ribavirin kontraindiceret hos kvinder, der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i dette lægemiddel udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn, bør amning afbrydes før behandlingsstart.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende mulig påvirkning af fertiliteten ved behandling med PegIntron.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling med PegIntron, advares mod at køre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne

3-stofsbehandling

Se SPC for boceprevir.

2-stofsbehandling og monoterapi

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger, der er rapporteret under kliniske forsøg med PegIntron i kombination med ribavirin hos voksne, og som er set hos mere end halvdelen af forsøgspersonerne, var træthed, hovedpine og reaktion på injektionsstedet. Yderligere bivirkninger, der er rapporteret hos mere end 25 % af personerne, omfattede kvalme, kuldegysninger, søvnløshed, anæmi, feber, myalgi, asteni, smerte, alopeci, anoreksi, vægttab, depression, udslæt og irritabilitet. De hyppigst rapporterede bivirkninger var oftest af let til moderat sværhedsgrad og kunne klares uden behov for dosisjusteringer eller behandlingsoplysninger. Træthed, alopeci, kløe, kvalme, anoreksi, vægttab, irritabilitet og søvnløshed forekommer i en bemærkelsesværdig lavere frekvens hos patienter behandlet med PegIntron monoterapi sammenlignet med dem, der behandles med kombinationsbehandling (se Tabel 6).

Bivirkningstabel

Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos voksne i kliniske forsøg eller via post-marketing overvågning hos patienter behandlet med peginterferon alfa-2b, herunder PegIntron monoterapi eller PegIntron + ribavirin. Reaktionen er anført i tabel 6 efter systemorganklasse og hyppighed (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 ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 6 Bivirkninger, der er rapporteret i kliniske hos voksne forsøg eller efter markedsføring, hos patienter behandlet med peginterferon alfa-2b, inklusive PegIntron-monoterapi eller PegIntron + ribavirin

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion*, faryngitis*
Almindelig:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, øvre luftvejsinfektion, bronkitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis
Ikke almindelig:	Infektion på injektionsstedet, nedre luftvejsinfektion
Ikke kendt:	Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter

Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Meget sjælden:	Aplastisk anæmi
Ikke kendt:	Pure red cell aplasia
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed overfor lægemidlet
Sjælden:	Sarkoidose
Ikke kendt:	Akutte allergiske reaktioner inklusive angioødem, anafylaksi og anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura, systemisk lupus erythematosus
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme, hyperthyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hypokalcæmi, hyperurikæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi
Sjælden:	Diabetisk ketoacidose
Psykkiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, angst*, emotionel labilitet*, nedsat koncentration, søvnløshed
Almindelig:	Aggression, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, unormale drømme, gråd
Ikke almindelig:	Selv mord, selvmordstanker, selvmordstanker, psykose, hallucinationer, panikanfald
Sjælden:	Bipolare lidelse
Ikke kendt:	Drabstanker, mani
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Anæsi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, forvirring, neuralgi, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, hypertoni, dødsghed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig:	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden:	Krampeanfald
Meget sjælden:	Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, encefalopati
Ikke kendt:	Ansigtsslammelse, mononeuropatier
Øjet	
Almindelig:	Synsforstyrrelser, sløret syn, fotofobi, konjunktivitis, øjenirritation, tåresekretionsforstyrrelse, øjensmerter, øjentørhed
Ikke almindelig:	Retinale ekssudater
Sjælden:	Tab af synsskarphe eller synsfelt, nethindehæmoragi, retinopati, nethindearterieokklusion, nethindeveneokklusion, optisk neuritis, papilødem, makuløst ødem
Ikke kendt:	Serøs nethindeløsning

Øre og labyrint	
Almindelig:	Nedsat hørelse/tab, tinnitus, svimmelhed
Ikke almindelig:	Øresmerter
Hjerte	
Almindelig:	Palpitation, takykardi
Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
Sjælden:	Kongestivt hjertesvigt, kardiomyopati, arytm, perikarditis
Meget sjælden:	Hjerteiskæmi
Ikke kendt:	Perikardial effusion
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypotension, hypertension, rødmen
Sjælden:	Vasculitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Dyspnø*, hoste*
Almindelig:	Dysfoni, epistaxis, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede lunger, tilstoppede bihuler, tilstoppet næse, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeale smerter
Meget sjælden:	Interstitiel lungesygdom
Ikke kendt:	Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension*
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Opkastning*, kvalme, abdominalsmerter, diarré, mundtørhed*
Almindelig:	Dyspepsi, gastroøsofageal reflux, stomatitis, mundsår, glossalgi, gingival blødning, forstoppelse, fistulens, hæmorroider, cheilitis, abdominal udspiling, gingivitis, glossitis, tandlidelse
Ikke almindelig:	Pankreatitis, mundsmerter
Sjælden:	Iskæmisk colitis
Meget sjælden:	Colitis ulcerosa
Ikke kendt:	Pigmentering af tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Hyperbilirubinæmi, hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*
Almindelig:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaktion, makulopapuløst udslæt, dermatitis, erytematøst udslæt, eksem, nattesved, hyperhidrose, akne, furunkulose, erytem, urticaria, unormal hårstruktur, neglelidelse
Sjælden:	Kutan sarkoidose
Meget sjælden:	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogle, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Myalgi, artralgi, muskulo-skeletale smerter
Almindelig:	Arthritis, rygsmerter, muskelspasmer, ekstremitetssmerter
Ikke almindelig:	Knogle smerte, muskelsvækkelse
Sjælden:	Rabdomyolyse, myositis, reumatoid arthritis
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Ændret vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden:	Nyresvigt, nedsat nyrefunktion
Det reproduktive system og mammae	

Almindelig:	Amenorré, bryst smerter, menoragi, menstruationsforstyrrelser, ovarieforstyrrelser, vaginale gener, seksuel dysfunktion, prostatitis, erektil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Reaktion på injektionsstedet*, inflammation på injektionsstedet, træthed, asteni, irritabilitet, kuldegysninger, feber, influenzalignende symptomer, smerter
Almindelig:	Bryst smerter, ubehag i brystet, smerter på injektionsstedet, utilpashed, ansigtsødem, perifert ødem, unormal fornemmelse, tørst
Sjælden:	Nekrose på injektionsstedet
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Vægttab

* Disse bivirkninger var almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i kliniske forsøg hos patienter behandlet med PegIntron monoterapi.

Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos voksne

De fleste tilfælde af neutropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Der var nogle tilfælde af mere alvorlig neutropeni hos patienter behandlet med de anbefalede doser af PegIntron i kombination med ribavirin (WHO grad 3: 39 af 186 [21 %]; og WHO grad 4: 13 af 186 [7 %]).

I et klinisk forsøg rapporterede cirka 1,2 % af patienter behandlet med PegIntron eller interferon alfa-2b i kombination med ribavirin livstruende psykiatriske bivirkninger under behandling. Disse bivirkninger omfattede selvmordstanker og selvmordsforsøg (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytmier, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiovaskulære stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom.

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.

Oftalmologiske lidelser, der er rapporteret sjældent med alfa interferoner, omfatter retinopati (inklusive makulært ødem), nethindehæmorragier, arterie- eller veneokklusion i nethinden, retinalt ekssudat, nedsat visuel skarphed eller synsfelt, optisk neuritis og papilødem (se pkt. 4.4).

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede lidelser er blevet rapporteret med alfa interferoner inklusive thyroidea lidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller forværret), idiopatiske og trombotiske trombocytopeniske purpura, vaskulitis, neuropatier inklusive mononeuropatier og Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (se også pkt. 4.4).

Samtidig infektion med hcv/hiv

Opsamling af sikkerhedsprofilen

For hcv/hiv co-inficerede patienter, der fik PegIntron i kombination med ribavirin, har der været rapporteret andre bivirkninger (som ikke blev rapporteret hos mono-inficerede patienter). Bivirkninger, der blev rapporteret i de større forsøg med en hyppighed $> 5\%$, var oral candidiasis (14 %), erhvervet lipodystrofi (13 %), nedsatte CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), forhøjet gamma-glutamyltransferase (9 %), rygmerter (5 %), forhøjet amylase i blodet (6 %), forhøjet mælkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitis (6 %), øget lipase (6 %) og smerter i lemmerne (6 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mitokondriel toksicitet

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose har været rapporteret hos hiv-positive patienter, der modtog NRTI-regimen og associeret ribavirin for samtidig hcv-infektion (se pkt. 4.4).

Laboratorieværdier for samtidig infektion med hcv/hiv

Selvom hæmatologisk toksicitet af neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom mere hyppigt hos patienter med samtidig infektion af hcv/hiv, kunne hovedparten afhjælpes med en modificering af dosis og krævede sjældent for tidlig afbrydelse af behandling (se pkt. 4.4). Hæmatologiske anomalier blev rapporteret mere hyppigt hos patienter, der modtog PegIntron i kombination med ribavirin end hos patienter, der modtog interferon alfa-2b i kombination med ribavirin. I forsøg 1 (se pkt. 5.1) blev der set et fald i absolut neutrofil-tal til under 500 celler/mm³ hos 4 % (88/194) af patienterne. Et fald i trombocytter til under 50.000/mm³ blev også observeret hos 4 % (8/194) af de patienter, der fik PegIntron i kombination med ribavirin. Hos 12 % (23/194) af patienterne, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin, blev der rapporteret om anæmi (hæmoglobin < 9,4 g/dl).

Fald i CD4 lymfocytter

Behandling med PegIntron i kombination med ribavirin, blev associeret med et fald i absolut CD4+-celletælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+-celleprocenten. Faldet i CD4+-celletællinger var reversible efter dosisreduktion eller behandlingsophør. Anvendelsen af PegIntron i kombination med ribavirin havde ingen observerbar negativ indvirkning på kontrollen af hiv-viræmi under behandling eller opfølgning. Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige (N = 25) hos co-inficerede patienter med CD4+-celletællinger < 200/µl (se pkt. 4.4).

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med hcv-behandling, henvises der til disses respektive SPC'er for kendskab og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med PegIntron i kombination med ribavirin.

Pædiatrisk population

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I et klinisk forsøg med 107 børn og unge patienter (3 til 17 år), behandlet med PegIntron og ribavirin som kombinationbehandling, var dosisændring nødvendig hos 25 % af patienterne, hyppigst på grund af anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. Ved kombinationsbehandling i op til 48 uger med PegIntron og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Vægttab og væksthæmning var meget almindeligt under behandlingen (ved slutningen af behandlingen var gennemsnitlig nedgang fra *baseline* i vægt- og højdepercentil henholdsvis 15 percentiler og 8 percentiler) og væksthæmning var inhiberet (< 3. percentil i 70 % af patienterne).

Ved udgangen af 24 ugers opfølgningen efter behandling var den gennemsnitlige reduktion fra *baseline* i vægt- og højde-percentiler stadig henholdsvis 3 percentiler og 7 percentiler, og 20 % af børnene fortsatte med at have hæmmet vækst (væksthastighed < 3. percentil). 94 af 107 børn var inkluderet i det opfølgende 5-årige langtidsstudie. Virkningen på væksten var mindre hos de børn, der var blevet behandlet i 24 uger end hos dem, der var blevet behandlet i 48 uger. Blandt de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger, reduceredes højdepercentilen for alderen henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen. Hos 24 % (11/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og hos 40 % (19/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion på > 15 percentil for alderen i perioden fra før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til *baseline*-percentilerne før behandlingen. Hos 11 % (5/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger og hos 13 % (6/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion i højden fra *baseline* før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning på > 30 percentiler for alderen. Med hensyn til vægten var der en reduktion i vægten for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,3 og 5,5 percentiler hos de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Med hensyn til BMI var der en reduktion i BMI for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,8 og 7,5 percentiler hos de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Fald i gennemsnitlig højde-percentil i 1. år af

langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn. Reduktionen i højde, vægt og BMI, som blev set i behandlingsfasen i sammenligning med en normativ population, var ikke fuldstændigt indhentet ved afslutningen af perioden med langtidsopfølgning for børn, der havde været i behandling i 48 uger (se pkt. 4.4).

I behandlingsfasen af dette studie var de hyppigste bivirkninger hos alle forsøgspersoner feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injektionsstedet (29 %). Kun 1 forsøgsperson ophørte med behandlingen som følge af en bivirkning (trombocytopeni). Flertallet af bivirkninger i studiet var milde eller moderate i sværhedsgrad. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 7 % (8 / 107) af alle forsøgspersonerne og inkluderede smerter på injektionsstedet (1 %), smerter i ekstremitet (1 %), hovedpine (1 %), neutropeni (1 %), og feber (4 %). Vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger, som opstod hos denne patientpopulation, var nervøsitet (8 %), aggression (3 %), vrede (2 %), depression / trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %); 5 forsøgspersoner fik levothyroxin-behandling for hypothyroidisme / forhøjet TSH.

Bivirkningstabel

Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret i forsøgene hos børn og unge behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin. Reaktionen er anført i **tabel 7** efter systemorganklasse og hyppighed (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 ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 7 Bivirkninger, der er meget almindelige, almindelige og ikke almindelige rapporteret i kliniske forsøg hos børn og unge behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig:	Svampeinfektion, influenza, oral herpes, otitis media, streptokokfaryngitis, nasofaryngitis, sinusitis
Ikke almindelig:	Pneumoni, askariose, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, urinvejsinfektion, gastroenteritis
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, leukopeni, neutropeni
Almindelig:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi, nedsat appetit
Psykkiske forstyrrelser	
Almindelig:	Selvmodstanker ^s , selvmordsforsøg ^s depression, aggressiv adfærd, affektlabilitet, vrede, agitation, uro, humørforandringer, rastløshed, nervøsitet, søvnløshed
Ikke almindelig:	Adfærdsforstyrrelser, depressiv stemning, følelsesmæssige forstyrrelser, angst, mareridt
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Dysgeusi, besvimelse, opmærksomhedsforstyrrelser, døsighed, dårlig søvnkvalitet
Ikke almindelig:	Neuralgi, letargi, paræstesi, hypoæstesi, psykomotorisk hyperaktivitet, tremor
Øjne	
Almindelig:	Øjensmerte
Ikke almindelig:	Conjunktiva-blødning, øjenpruritus, keratitis, sløret syn, fotofobi

Øre og labyrint	
Almindelig:	Svimmelhed (vertigo)
Hjerte	
Almindelig:	Palpitationer, takykardi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Rødmen
Ikke almindelige:	Hypotension, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Hoste, epistaxis, faryngeale smerter
Ikke almindelig:	Hvæsende vejrtrækning, nasalt ubehag, rinoré
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Mavesmerter, øvre mavesmerter, opkastning, kvalme
Almindelig:	Diarre, aftøs stomatitis, cheilitis, mundsår, maveubehag, smerter i munden
Ikke almindelig:	Dyspepsi, gingivitis
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, tør hud
Almindelig:	Kløe, udslæt, erytematøst udslæt, eksem, akutt erytem
Ikke almindelig:	Fotosensitivitetsreaktion, makulopapulært udslæt, hudeksfoliation, pigmentsygdom, atopisk dermatitis, misfarvning af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Myalgi, artralgi
Almindelig:	Muskulo-skeletale smerter, smerter i ekstremiteterne, rygsmerte
Ikke almindelig:	Muskelkontraktur, kortvarige muskelsammentrækninger
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Proteinuri
Det reproduktive system og mammæ	
Ikke almindelig:	Hos kvinder: Dysmenoré
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Erytem på injektionsstedet, træthed, feber, rigor, influenzalignende symptomer, asteni, smerter, utilpashed, irritabilitet
Almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, tørhed på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kuldefølelse
Ikke almindelig:	Brystsmerter, brystubehag, ansigtssmerter
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller nedsat vægt i forhold til alderen)
Almindelig:	Øget thyroideastimulerende hormon i blodet, øget thyroglobulin
Ikke almindelig:	Positiv test for antityroide antistoffer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig:	Kontusion

*klasseeffekt for lægemidler som indeholder interferon-alfa – rapporteret ved standard interferon-behandling af voksne og pædiatriske patienter; med PegIntron er det rapporteret for voksne patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger hos børn og unge

De fleste af ændringerne i laboratorieværdierne for de kliniske forsøg med PegIntron/ribavirin var milde eller moderate. Fald i hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, neutrofiler og stigning i bilirubin kan kræve dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Selv om der blev observeret ændringer i laboratorieværdier hos nogle patienter behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin i kliniske forsøg, vendte værdierne tilbage til *baselineniveau* inden for et par uger efter afslutningen af behandlingen.

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 set doser op til 10,5 gange den tilsigtede dosis. Den maksimale daglige dosis, der er set, er 1.200 mikrogram i én dag. Generelt er bivirkninger, der er set ved tilfælde af overdosering, hvor PegIntron er involveret, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for PegIntron; sværhedsgraden af tilfældene kan imidlertid øges. Standardmetoder til at øge udskillelsen af lægemidlet, f.eks. dialyse, har ikke vist sig at være brugbare. Der findes ingen specifik antidot til PegIntron; i tilfælde af overdosering anbefales derfor symptomatisk behandling og tæt observation af patienten. Om nødvendigt, anbefales det at ordinerende læger kontakter beredningscentralen på H:S Bispebjerg Hospital.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende lægemidler, Interferoner, ATC-kode: L03A B10.

Rekombinant interferon alfa-2b er kovalent konjugeret med monomethoxypolyethylenglycol med en gennemsnitlig substitutionsgrad på 1 mol polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylvægt er omkring 31.300 dalton, hvoraf proteinindelen udgør cirka 19.300.

Virkningsmekanisme

In vitro og *in vivo* forsøg tyder på, at den biologiske aktivitet af PegIntron stammer fra dets interferon alfa-2b-del.

Interferoner udfører deres cellulære virkninger ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Forsøg med andre interferoner har vist artsspecificitet. Dog er visse abearter, som for eksempel Rhesusaber, følsomme overfor farmakodynamisk stimulering ved udsættelse for humane type 1 interferoner.

Når først interferon er bundet til cellemembranen, udløser det en kompleks række af intracellulære virkninger, som inkluderer induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvist, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusive hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af makrofagers fagocytiske aktivitet og øgning af lymfocytters specifikke cytotoxicitet for målcellerne. Nogle eller alle af disse reaktioner kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkninger.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant interferon alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer viral replikation, eller hvis replikation finder sted, så er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Farmakodynamiske virkninger

Farmakodynamikken af PegIntron blev undersøgt i et forsøg med stigende enkeltdoser hos raske forsøgspersoner ved at undersøge ændringer i mundtemperatur, koncentrationer af effektorproteiner såsom serum neopterin og 2'5'-oligoadenylatsyntetase (2'5'-OAS), og ligeledes antal leukocytter og neutrofiler. Personer behandlet med PegIntron viste lette dosisrelaterede stigninger i legemstemperatur. Efter enkeltdoser af PegIntron mellem 0,25 og 2,0 mikrogram/kg/uge, blev serum neopterin-koncentrationen øget på en dosisafhængig måde. Reduktionen i antallet af neutrofiler og leukocytter ved slutningen af uge 4 korrelerede til dosis af PegIntron.

Klinisk virkning og sikkerhed – Voksne

3-stofsbehandling med PegIntron, ribavirin og boceprevir

Se SPC for boceprevir.

Monoterapi med PegIntron og 2-stofsbehandling med PegIntron og ribavirin

Behandlingsnaive patienter

To pivotale forsøg er blevet udført, en (C/I97-010) med PegIntron monoterapi; den anden (C/I98-580) med PegIntron i kombination med ribavirin. Hos patienter, der var egnede til disse forsøg, var kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv hcv-RNA-polymerasekædereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose på kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, samt en abnorm serum-ALAT.

I PegIntron monoterapiforsøget blev i alt 916 naive kroniske hepatitis C patienter behandlet med PegIntron (0,5, 1,0 eller 1,5 mikrogram/kg/uge) i et år med en opfølgingsperiode på seks måneder. Herudover fik 303 patienter interferon alfa-2b (3 millioner internationale enheder [MIE] tre gange om ugen [tre gange om ugen]) til sammenligning. Dette studie viste, at PegIntron var bedre end interferon alfa-2b (**Tabel 8**).

I PegIntron kombinationsforsøget blev 1.530 naive patienter behandlet i et år med et af følgende kombinationsregimer:

- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge) + ribavirin (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge) i 1 måned efterfulgt af 0,5 mikrogram/kg/uge i 11 måneder + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 MIE tre gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) (n = 505).

I dette forsøg var kombinationen af PegIntron (1,5 mikrogram/kg/uge) og ribavirin signifikant mere effektivt end kombinationen af interferon alfa-2b og ribavirin (**Tabel 8**), især hos patienter inficeret med genotype 1 (**Tabel 9**). Vedvarende respons blev vurderet ved responsraten seks måneder efter behandlingsophør.

Hcv-genotype og baseline-virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsrater. Responsraterne i dette forsøg blev imidlertid vist også at være afhængige af dosis af ribavirin indgivet i kombination med PegIntron eller interferon alfa-2b. Hos disse patienter, som fik > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dosis for en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusbelastning, var responsraten signifikant højere end hos de patienter, der fik ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (**Tabel 9**), mens responsraten hos patienter, der fik > 13,2 mg/kg ribavirin var endnu højere.

Tabel 8 Vedvarende virologisk respons (% patienter hcv-negative)

Behandlingsregimen Antal patienter	PegIntron monoterapi				PegIntron + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Antal patienter	304	297	315	303	511	514	505
Respons ved afsluttet behandling	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Vedvarende respons	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogram/kg

I	Interferon alfa-2b 3 MIE
P 1,5/R	PegIntron (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R	Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
*	p < 0,001 P 1,5 mod I
**	= 0,0143 P 1,5/R mod I/R

Tabel 9 Vedvarende responsrater med PegIntron + ribavirin (efter ribavirindosis, genotype og virusmængde)

hcv Genotype	Ribavirin dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	46 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	23 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	85 %	80 %	80 %

P 1,5/R	PegIntron (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (1,5 til 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R	Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1.000/1.200 mg)

I PegIntron monoterapiforsøget var livskvaliteten generelt mindre påvirket ved 0,5 mikrogram/kg PegIntron end ved enten 1,0 mikrogram/kg PegIntron en gang om ugen eller 3 MIE interferon alfa-2b tre gange om ugen.

I et separat forsøg fik 224 patienter med genotype 2 eller 3 PegIntron, 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig, i kombination med ribavirin 800 mg – 1.400 mg p.o. i 6 måneder (baseret på kropsvægt, kun tre patienter, der vejede > 105 kg, fik 1.400 mg dosen) (Tabel 10). Fireogtyve % havde bridging fibrose eller cirrose (Knudsen 3/4).

Tabel 10 Virologisk respons ved afsluttet behandling, vedvarende virologisk respons og tilbagefald efter hcv-Genotype og virusmængde*

	PegIntron 1,5 µg/kg en gang ugentlig plus ribavirin 800-1.400 mg/dag		
	Respons ved afsluttet behandling	Vedvarende virologisk respons	Relaps
Alle patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
hcv 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600.000 IE/ml	100 % (20/20)	5 % (1/20)
	> 600.000 IE/ml	100 % (22/22)	9 % (2/22)
hcv 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600.000 IE/ml	93 % (92/99)	8 % (7/91)
	> 600.000 IE/ml	93 % (77/83)	23 % (17/75)

* Enhver patient med et ikke målbart hcv-RNA niveau ved besøget i opfølgningsuge 12 og manglende resultater ved besøget i opfølgningsuge 24 blev betragtet som vedvarende responderende. Enhver patient med manglende resultater i og efter perioden omkring opfølgningsuge 12 blev betragtet som non-responderende ved 24 ugers opfølgning.

Den 6 måneders behandlingsvarighed i dette forsøg blev tolereret bedre end et års behandling i den grundlæggende kombinationsforsøg; seponering hos 5 % *versus* 14 %, dosisjustering hos 18 % *versus* 49 %.

I et ikke-komparativt studie fik 235 patienter med genotype 1 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) PegIntron 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig i kombination med vægtjusteret ribavirin. Den totale vedvarende responsrate efter en 24 ugers behandlingsperiode var 50 %. Enogfyrre procent af forsøgspersonerne (97/235) havde plasma hcv-RNA niveauer under detektionsgrænsen ved behandlingens uge 4 og uge 24. I denne undergruppe af patienter var der 92 % (89/97) med vedvarende virologisk responsrate. Den høje vedvarende responsrate i denne undergruppe af patienter blev identificeret i en interimanalyse (n=49) og prospektivt bekræftet (n=48). Begrænsede historiske data indikerer, at behandling i 48 uger kan være forbundet med en højere vedvarende responsrate (11/11) og en lavere risiko for recidiv (0/11 i sammenligning med 1/96 efter 24 ugers behandling).

Et stort randomiseret studie sammenlignede sikkerhed og effekt af behandling i 48 uger med to PegIntron/ribavirin regimer [PegIntron 1,5 µg/kg og 1 µg/kg subkutan en gang ugentligt begge i kombination med ribavirin 800 til 1.400 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 µg subkutan en gang ugentligt med ribavirin 1.000 til 1.200 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser) hos 3.070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1. Respons på behandlingen blev målt ved vedvarende virologisk respons (SVR), der er defineret som ikke målbart hcv-RNA 24 uger efter behandlingen (se **tabel 11**).

Tabel 11 Virologisk respons ved behandlingsuge 12, respons ved afslutning af behandlingen, tilbagefaldsrate *og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlings-gruppe	% (antal) af patienter		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Ikke-detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respons ved afslutning af behandlingen	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiv	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR i patienter med ikke detekterbar hcv-RNA ved behandlingsuge 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (hcv-RNA PCR analyse, med en nedre kvantificeringsgrænse på 27 IE/ml)

Mangel på tidligt virologisk respons ved behandlingsuge 12 (detekterbar hcv-RNA med < 2 log₁₀ reduktion fra *baseline*) var et kriterium for seponering af behandlingen.

I alle tre behandlingsgrupper var den vedvarende virologiske responsrate ens. Hos patienter med afroamerikansk oprindelse (som er kendt for at være en dårlig prognostisk faktor for hcv-udryddelse), medførte en behandling med PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirin kombinationsbehandling højere

vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med PegIntron 1 µg/kg dosis. Ved PegIntron 1,5 µg/kg plus ribavirin-dosen, var den vedvarende virologiske responsrate lavere hos patienter med cirrose, end patienter med normal ALAT-værdi, hos patienter med en *baseline* virusbelastning > 600.000 IE/ml, og hos patienter > 40 år. Kaukasiske patienter havde en højere vedvarende virologisk responsrate end de afroamerikanske. Blandt patienter med ikke-detekterbart hcv-RNA efter endt behandling, var recidivraten 24 %.

Forudsigelighed med hensyn til vedvarende virologisk respons - Naive patienter: Det virologiske respons ved uge 12, defineret som et fald på mindst 2-log virusbelastning eller ikke-detekterbart niveau af hcv-RNA. Det virologiske respons i uge 4, defineres som et fald på mindst 1-log virusbelastning eller et ikke-detekterbart niveau af hcv-RNA. Disse tidspunkter (4- og 12 behandlingsuge) har vist sig at være prædiktive med hensyn til vedvarende respons (Tabel 12).

Tabel 12 Prædiktiv værdi af virologisk respons ved kombinationsbehandling med PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirin 800-1.400 mg

	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandling s uge	Intet vedvarende respons	Negativ prædiktiv værdi	Respons ved behandling s uge	Vedvarende respons	Positiv prædiktiv værdi
Genotype 1*						
Ved uge 4*** (n=950)						
hcv-RNA-negative	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
hcv-RNA negativ eller ≥ 1 log fald i virusbelastning	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ved uge 12*** (n=915)						
hcv-RNA-negative	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
hcv-RNA-negativ eller ≥ 2 log fald i virusbelastning	306	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
Ved uge 12 (n= 213)						
hcv-RNA negativ eller ≥ 2 log fald i virusbelastning	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotype 1 modtager 48 ugers behandling

**Genotype 2, 3 modtager 24 ugers behandling

***De præsenterede resultater er fra et enkelt tidspunkt. En patient kan mangle eller have haft et andet resultat for uge 4 og uge 12.

† Disse kriterier blev anvendt i protokollen: Hvis hcv-RNA findes positivt i uge 12, og der er et fald på < 2log₁₀ fra *baseline*, skal patienterne stoppe behandlingen. Hvis hcv-RNA findes positivt i uge 12, og der er et fald på ≥ 2log₁₀ fra *baseline*, skal der re-testes for hcv-RNA i uge 24, og hvis dette findes positivt, skal patienten stoppe behandlingen.

Den negative prædiktive værdi for vedvarende respons hos patienter behandlet med PegIntron i monoterapi var 98 %.

Samtidig infektion med hcv/hiv

Der er udført to forsøg hos patienter med samtidig infektion af hcv og hiv. Respons på behandlingen i disse 2 forsøg er vist i **Tabel 13**. Forsøg 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret, multicenterforsøg, der omfattede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage PegIntron (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder. Forsøg 2 (P02080) var en randomiseret, enkelt centerforsøg, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage PegIntron (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller interferon alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af patienter, der var inficeret med genotyper 2 og 3 og virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplivue), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgningsperiode.

Tabel 13 Vedvarende virologisk respons efter PegIntron i kombination med Ribavirin hos patienter med samtidig infektion af hcv/hiv, baseret på genotype

	Forsøg 1 ¹			Forsøg 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	P-værdi ^a	PegIntron (100 or 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	P-værdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,001	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: P-værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi-square test.

b: P-værdi baseret på chi-square test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge PegIntron og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge PegIntron.

d: ribavirin dosis var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg, og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Histologisk respons: Leverbiopsier blev taget før og efter behandling i Forsøg 1 og var tilgængelige for 210 af de 412 forsøgspersoner (51%). Både Metavir-score og Ishak-graden faldt blandt forsøgspersoner, der blev behandlet med PegIntron i kombination med ribavirin. Dette fald var signifikant blandt de responderende (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabilt (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blandt de ikke-responderende. Med hensyn til aktivitet viste omkring en tredjedel af de vedvarende responderende bedring, og ingen viste forværring. Der var ingen bedring i relation til fibrose observeret i forsøget. Steatose var signifikant forbedret hos de patienter, der var inficeret med hcv-genotype 3.

PegIntron/ribavirin genbehandling af patienter, som ikke har responderet på tidligere behandling

2.293 patienter i et ikke sammenligningsforsøg, som havde moderat til svær fibrose, hvor tidligere behandling med kombinationen af alfa interferon/ribavirin var uden effekt, blev behandlet med PegIntron givet subkutant (1,5 mikrogram/kg/uge) i kombination med ribavirin baseret på kropsvægt. Manglende effekt af tidligere behandling blev defineret som recidiv eller non-respons (hcv-RNA positiv ved afslutningen på en 12 ugers behandling).

Patienter, som var hcv-RNA-negative ved afslutningen af en 12 ugers behandling, fortsatte behandlingen i alt 48 uger og blev overvåget i de næste 24 uger efter, at behandlingen var afsluttet. 12

ugers respons på behandlingen blev defineret som ikke målbart hcv-RNA efter 12 ugers behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er defineret som ikke målbart hcv-RNA 24 uger efter endt behandling (Tabel 14).

Tabel 14 Responsrater på genbehandling af patienter, som ikke har responderet på tidligere behandling

	Patienter med ikke målbart hcv-RNA efter 12 ugers behandling og SVR lige efter genbehandling				
	Interferon alfa/ribavirin		Peginterferon alfa/ribavirin		Samlet population*
	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Overordnet respons	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (47/2.293) 19,5; 23,9
Tidligere respons					
Recidiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 49,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (69/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,5 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,3 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	40,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (162/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline virusbelastning					
HVL (≤600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
HVL (>600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ikke-responderende defineres som serum/plasma-hcv-RNA-positive ved afslutning af mindst 12 ugers behandling. Plasma-hcv-RNA blev målt ved en videnskabeligt baseret kvantitativ polymerasekædereaktionsanalyse på et centralt laboratorium

*Intention-to-treat-populationen inkluderer 7 patienter, hvor mindst 12 ugers tidligere behandling ikke kunne bekræftes.

Overordnet havde ca. 36 % (821/2.286) af patienterne ikke målbart plasma-hcv-RNA i den 12. behandlingsuge, målt ved hjælp af en videnskabelig baseret test (detektionsgrænse 125 IE/ml). I denne undergruppe opretholdt 56 % (463/823) den virologiske responsrate. For patienter, som tidligere ikke har responderet på behandling med ikke-pegylet interferon eller pegylet interferon, og som var

negative i 12. behandlings uge, var den vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Blandt 480 patienter med > 2 log viral reduktion, men målbar virus i uge 12, fortsatte sammenlagt 188 patienter behandlingen. Hos disse patienter var SVR 12 %.

Ikke-responderende, som tidligere havde fået behandling med pegyleret interferon alfa/ribavirin, var mindre tilbøjelige til at respondere i 12. uge på genbehandling end ikke-responderende på ikke pegyleret interferon alfa/ribavirin (12,4 % *versus* 28,6 %). Hvis respons i 12. uge imidlertid var opnået, var der en lille forskel i SVR uanset tidligere behandling eller tidligere respons.

Data vedrørende langtidsvirkning - Voksne

Et stort forsøg med langtidsopfølgning inkluderede 567 patienter efter behandling i en tidligere forsøg med PegIntron (med eller uden ribavirin). Formålet med forsøget var at vurdere varigheden af det vedvarende virologiske respons (SVR) og bestemme betydningen af den fortsatte virale negativitet på det kliniske resultat. 327 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning og kun 3 ud af 366 vedvarende responderende fik recidiv under forsøget.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 99 % (95 % CI: 98-100 %). SVR resulterer, efter behandling af kronisk hcV med PegIntron (med eller uden ribavirin), i langtidsclearance af virus og giver afhjælpning af den hepatiske infektion og klinisk "helbredelse" af kronisk hcV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatiske tilfælde hos patienter med cirrose (inklusive hepatokarcinom).

Klinisk virkning og sikkerhed – pædiatrisk population

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig hcV-RNA deltog i et multicenter-forsøg og blev behandlet med ribavirin 15 mg/kg per dag plus PegIntron 60 µg/m² én gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på hcV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med hcV Genotype 1 og 93 % < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data for børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, skal fordel/risiko for kombinationen af PegIntron og ribavirin nøje overvejes i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Forsøgets resultater er sammenfattet i Tabel 15.

Tabel 15 Vedvarende virologisk responsrate (n^{a,b} (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge med genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107

	24 uger	48 uger
Alle genotyper	36/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke detekterbar hcV-RNA 24 uger efter behandlingen, laveste grænse for detektion = 125 IE/ml.

b: n = antal af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) fik 24 ugers behandling, mens de med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) fik 48 ugers behandling.

Data vedrørende langtidsvirkning – pædiatrisk population

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 94 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C efter behandling i et multicenterstudie. Heraf var 63 vedvarende respondenter. Formålet med dette studie var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedvarende respondenter 24 uger efter behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger. Efter 5 år afsluttede 85 % (80/94) af alle deltagende patienter og 86 % (54/63) af de vedvarende respondenter studiet. Ingen af de pædiatriske forsøgspersoner med SVR fik tilbagefald i den 5-årige opfølgningsperiode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

PegIntron er et velkarakteriseret polyethylenglycol-modificeret ("pegyleret") derivat af interferon alfa-2b og består hovedsageligt af monopegylerede arter. Plasmahalveringstiden for PegIntron er forlænget i sammenligning med ikke-pegyleret interferon alfa-2b. PegIntron har et potentiale for at depeglylere til frit interferon alfa-2b. Den biologiske aktivitet af de pegylerede isomerer er kvalitativt den samme, men svagere end frit interferon alfa-2b.

Efter subkutan indgift forekommer maksimale serumkoncentrationer mellem 15-44 timer efter dosis, og vedvarer i op til 48-72 timer efter dosis.

PegIntron $C_{\max}$ - og AUC-målinger stiger på en dosis-relateret måde. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,99 l/kg.

Efter flere doser akkumuleres immunreaktive interferoner. Der er imidlertid kun en beskedent stigning i biologisk aktivitet målt ved et bioassay.

Gennemsnitlig (SD) PegIntron eliminationshalveringstid er cirka 40 timer (13,3 timer) med tilsyneladende clearance på 22,0 ml/time·kg. De mekanismer, der er involveret i udskillelsen af interferoner hos mennesker, er ikke blevet fuldstændigt belyst. Renal elimination kan imidlertid forklare en mindre del (cirka 30 %) af den tilsyneladende clearance af PegIntron.

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse synes at være ansvarlig for 30 % af total clearance af PegIntron. I en enkeltdosisforsøg (1,0 mikrogram/kg) hos patienter med nedsat nyrefunktion, steg $C_{\max}$, AUC og halveringstiden i forhold til graden af nyrefunktionsforringelse.

Efter gentagne doser af PegIntron (1,0 mikrogram/kg indgivet subkutant hver uge i fire uger) reduceres clearance af PegIntron med gennemsnitlig 17 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/minut) og med gennemsnitlig 44 % hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Baseret på resultater med enkelt dosis var clearance den samme hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion uden dialyse som hos patienter, der fik hæmodialyse. Dosen af PegIntron i monoterapi bør reduceres hos patienter med moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut må ikke behandles med PegIntron i kombination med ribavirin (2-stofs- eller 3-stofs behandling) (se pkt. 4.3).

På grund af betydelig variabilitet i interferons farmakokinetik fra person til person anbefales det, at patienter med stærkt nedsat nyrefunktion monitoreres omhyggeligt under behandling med PegIntron (se pkt. 4.2)

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for PegIntron er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leverfunktionspåvirkning.

Ældre (> 65 år)

Farmakokinetikken for PegIntron efter en enkelt subkutan dosis på 1,0 mikrogram/kg var ikke påvirket af alder. Resultater tyder på, at det ikke er nødvendigt med dosisændring af PegIntron med stigende alder.

Pædiatrisk population

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for PegIntron og ribavirin (kapsler og oral opløsning) hos børn og unge patienter med kronisk hepatitis C er blevet evalueret i et klinisk forsøg. Hos børn og unge patienter, der fik legemsoverflade-justeret dosering af PegIntron med 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{uge}$, forudses det log-transformerede ratioestimat af eksponering i doseringsintervallet at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end observeret hos voksne, der fik 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uge}$.

Interferonneutraliserende faktorer

Analysen af interferonneutraliserende faktor blev udført på serum-prøver fra patienter, som fik PegIntron i det kliniske forsøg. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer interferons antivirale aktivitet. Den kliniske forekomst af neutraliserende faktorer hos patienter, der fik PegIntron 0,5 mikrogram/kg, er 1,1 %.

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

PegIntron

Bivirkninger, der ikke sås i kliniske forsøg, blev ikke set i toksicitetsforsøg hos aber. Disse studier var begrænset til fire uger på grund af fremkomsten af anti-interferon antistoffer hos de fleste aber.

Der er ikke foretaget reproduktionsforsøg med PegIntron. Interferon alfa-2b er vist at være abortfremkaldende i primater. PegIntron kan sandsynligvis også have denne virkning. Effekt på fertiliteten er ikke undersøgt. Det er uvist, om dele af dette lægemiddel udskilles i mælken hos forsøgsdyr eller mennesker (se pkt. 4.6 for relevante humane data om graviditet og amning). PegIntron viste intet genotoksisk potentiale.

Den relative non-toksicitet af monomethoxy-polyethylenglycol (mPEG), som frigøres fra PegIntron ved metabolisme *in vivo*, er blevet påvist i prækliniske akutte og subkroniske toksicitetsforsøg hos gnavere og aber, standard embryoføtale udviklingsforsøg og *in vitro* mutagenicitetsforsøg.

PegIntron plus ribavirin

Ved anvendelse i kombination med ribavirin forårsagede PegIntron ikke nogen virkninger, som ikke tidligere var set med hvert aktivt stof alene. Den største behandlingsrelaterede ændring var en reversibel, mild til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større end den, der sås ved hvert aktivt stof alene.

Der er ikke udført forsøg på unge dyr med henblik på at undersøge effekten af behandling med PegIntron på vækst, udvikling, seksuel modning og adfærd. Prækliniske toksicitetsresultater hos unge dyr viste en mindre dosismåteret nedsættelse i den overordnede vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.2 af CPC for Rebetol, hvis PegIntron skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Pulver

Dinatriumphosphat, vandfri
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Saccharose
Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Før rekonstitution

3 år.

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist for 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og –betingelser under brug indtil indgift brugerens ansvar og skal normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver og solvens er begge anbragt i en tokammer cylinderampul (type I flintglas) adskilt af et brombutylgummimembranstempel. Cylinderampullen er forseglet i den ene ende med en polypropylenhætte indeholdende en brombutylgummiindsats og i den anden ende med et brombutylgummistempel.

PegIntron leveres som:

- 1 fyldt pen (CLEARCLICK) indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 1 kanyler ("Push-On Needle"), 2 renseservietter;
- 4 fyldte penne (CLEARCLICK) indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 4 kanyler ("Push-On Needle"), 8 renseservietter;
- 12 fyldte penne (CLEARCLICK) indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 12 kanyler ("Push-On Needle"), 24 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

PegIntron fyldt pen bør fjernes fra køleskabet før indgift for at lade solvens nå stuetemperatur (ikke over 25 °C).

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen (CLEARCLICK) tilberedes med den vedlagte solvens i tokammer-cylinderampullen (vand til injektionsvæsker) for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under færdigtilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen udmåles og injiceres. Hver fyldt pen indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron-pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske, opløsning. Den tilberedte opløsning har en koncentration på 50 mikrogram i 0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen (CLEARCLICK) tilberedes med den vedlagte solvens i tokammer-cylinderampullen (vand til injektionsvæsker) for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under færdigtilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen udmåles og injiceres. Hver fyldt pen indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron-pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske, opløsning. Den tilberedte opløsning har en koncentration på 80 mikrogram i 0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen (CLEARCLICK) tilberedes med den vedlagte solvens i tokammer-cylinderampullen (vand til injektionsvæsker) for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under færdigtilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen udmåles og injiceres. Hver fyldt pen indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron-pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske, opløsning. Den tilberedte opløsning har en koncentration på 100 mikrogram i 0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen (CLEARCLICK) tilberedes med den vedlagte solvens i tokammer-cylinderampullen (vand til injektionsvæsker) for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under færdigtilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen udmåles og injiceres. Hver fyldt pen indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron-pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske, opløsning. Den tilberedte opløsning har en koncentration på 120 mikrogram i 0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen (CLEARCLICK) tilberedes med den vedlagte solvens i tokammer-cylinderampullen (vand til injektionsvæsker) for indgift af op til 0,5 ml opløsning. Et lille volumen går tabt under færdigtilberedningen af PegIntron til injektion, når dosen udmåles og injiceres. Hver fyldt pen indeholder derfor en ekstra mængde solvens og PegIntron-pulver for at sikre indgift af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske, opløsning. Den tilberedte opløsning har en koncentration på 150 mikrogram i 0,5 ml.

PegIntron injiceres subkutant efter tilberedning af pulveret som foreskrevet, påsættelse af en kanyle og indstilling af den foreskrevne dosis. Et fuldstændigt og illustreret sæt instruktioner findes i tillægget til indlægssedlen.

Som ved alle parenterale lægemidler, skal den tilberedte injektionsvæske inspiceres visuelt før indgift. Den tilberedte opløsning skal være klar og farveløs. Hvis der er misfarvning eller bundfald i den rekonstituerede opløsning, må den ikke anvendes. Efter indgift af dosen bortkastes PegIntron fyldt pen med en eventuel rest af opløsning heri og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. maj 2000
Dato for seneste fornyelse: 25. maj 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

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

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

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

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

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (URD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLEDENDE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 50 mikrogram****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b og giver 50 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml efter tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og polysorbat 80. En ampul med solvens indeholder 0,7 ml vand til injektion/vasker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNING, STØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens
1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter
6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens
12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter
50 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

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

Efter udtagning af dosis skal eventuel restopløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/001 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens)
EU/1/00/131/002 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet)
EU/1/00/131/003 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/004 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter)
EU/1/00/131/005 (6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/026 (12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 50 mikrog

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PegIntron 50 mikrogram - hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PegIntron 50 mikrogram pulver til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 80 mikrogram****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b og giver 80 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml efter tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphat dihydrat, saccharose og polysorbat 80. En ampul med solvens indeholder 0,7 ml vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens
1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter
6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens, 6 injektionssprøjter, 12 kanyler og 6 renseservietter
12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter
80 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

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

Efter udtagning af dosis skal eventuel restopløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/006 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens)
EU/1/00/131/007 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet)
EU/1/00/131/008 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/009 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter)
EU/1/00/131/010 (6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/027 (12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 80 mikrog

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PegIntron 80 mikrogram - hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PegIntron 80 mikrogram pulver til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

80 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 100 mikrogram****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b og giver 100 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml efter tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, saccharose og polysorbat 80. En ampul med solvens indeholder 0,7 ml vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens
1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter
6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens, 6 injektionssprøjter, 12 kanyler og 6 renseservietter
12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter
100 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

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

Efter udtagning af dosis skal eventuel restopløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/011 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens)
EU/1/00/131/012 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet)
EU/1/00/131/013 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/014 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter)
EU/1/00/131/015 (6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/028 (12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 100 mikrog

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PegIntron 100 mikrogram - hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PegIntron 100 mikrogram pulver til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton 120 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b og giver 120 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml efter tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, saccharose og polysorbat 80. En ampul med solvens indeholder 0,7 ml vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens
1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter
6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens, 6 injektionssprøjter, 12 kanyler og 6 renseservietter
12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter
120 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

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

Efter udtagning af dosis skal eventuel restopløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/016 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens)
EU/1/00/131/017 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet)
EU/1/00/131/018 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/019 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter)
EU/1/00/131/020 (6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/029 (12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 120 mikrog

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PegIntron 120 mikrogram - hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PegIntron 120 mikrogram pulver til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

120 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 150 mikrogram****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b og giver 150 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml efter tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, saccharose og polysorbat 80. En ampul med solvens indeholder 0,7 ml vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSFØRRELSE)

1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens
1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet
4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter
6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens, 6 injektionssprøjter, 12 kanyler og 6 renseservietter
12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter
150 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

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

Efter udtagning af dosis skal eventuel restopløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/021 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens)
EU/1/00/131/022 (1 hætteglas med pulver, 1 ampul med solvens, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet)
EU/1/00/131/023 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/024 (4 hætteglas med pulver, 4 ampuller med solvens, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter)
EU/1/00/131/025 (6 hætteglas med pulver, 6 ampuller med solvens)
EU/1/00/131/030 (12 hætteglas med pulver, 12 ampuller med solvens, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 150 mikrog

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PegIntron 150 mikrogram - hætteglas med pulver
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 150 mikrogram pulver til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

150 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PegIntron - ampul med solvens****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG, OM NØDVENDIGT, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til PegIntron
Vand til injektionsvæsker

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,7 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder en tilstrækkelig mængde peginterferon alfa-2b til at give 50 mikrogram i 0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og polysorbit 80. Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 kanyle og 2 renseservietter
4 penne (CLEARCLICK), 4 kanyler og 8 renseservietter
12 penne (CLEARCLICK), 12 kanyler og 24 renseservietter
50 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevarer utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Efter injektion af dosis skal pennen kasseres i en passende beholder.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/031 (1 pen, 1 kanyle og 2 renseservietter)

EU/1/00/131/032 (4 penne, 4 kanyler og 8 renseservietter)

EU/1/00/131/034 (12 penne, 12 kanyler og 24 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

PegIntron 50 mg/ml

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

Label til pen - PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Pen (CLEARCLICK)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder en tilstrækkelig mængde peginterferon alfa-2b til at give 80 mikrogram i 0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og polysorbit 80. Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 kanyle og 2 renseservietter
4 penne (CLEARCLICK), 4 kanyler og 8 renseservietter
12 penne (CLEARCLICK), 12 kanyler og 24 renseservietter
80 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevar utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Efter injektion af dosis skal pennen kasseres i en passende beholder.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/035 (1 pen, 1 kanyle og 2 renseservietter)

EU/1/00/131/036 (4 penne, 4 kanyler og 8 renseservietter)

EU/1/00/131/038 (12 penne, 12 kanyler og 24 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

PegIntron 80 mg

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

Label til pen - PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

80 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Pen (CLEARCLICK)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning fyldt pen
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder en tilstrækkelig mængde peginterferon alfa-2b til at give 100 mikrogram i
0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og
polysorbat 80. Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 kanyle og 2 renseservietter
4 penne (CLEARCLICK), 4 kanyler og 8 renseservietter
12 penne (CLEARCLICK), 12 kanyler og 24 renseservietter
100 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevarer utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer
ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Efter injektion af dosis skal pennen kasseres i en passende beholder.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/039 (1 pen, 1 kanyle og 2 renseservietter)

EU/1/00/131/040 (4 penne, 4 kanyler og 8 renseservietter)

EU/1/00/131/042 (12 penne, 12 kanyler og 24 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

PegIntron 100 mik og

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

Label til pen - PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Pen (CLEARCLICK)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder en tilstrækkelig mængde peginterferon alfa-2b til at give 120 mikrogram i 0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og polysorbat 80. Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 kanyle og 2 renseservietter
4 penne (CLEARCLICK), 4 kanyler og 8 renseservietter
12 penne (CLEARCLICK), 12 kanyler og 24 renseservietter
120 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevarer utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Efter injektion af dosis skal pennen kasseres i en passende beholder.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/043 (1 pen, 1 kanyle og 2 renseservietter)

EU/1/00/131/044 (4 penne, 4 kanyler og 8 renseservietter)

EU/1/00/131/046 (12 penne, 12 kanyler og 24 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

PegIntron 120 mg og

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

Label til pen - PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

120 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Pen (CLEARCLICK)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
peginterferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder en tilstrækkelig mængde peginterferon alfa-2b til at give 150 mikrogram i 0,5 ml peginterferon alfa-2b ved tilberedning som anbefalet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatdihydrat, saccharose og polysorbat 80. Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 kanyle og 2 renseservietter
4 penne (CLEARCLICK), 4 kanyler og 8 renseservietter
12 penne (CLEARCLICK), 12 kanyler og 24 renseservietter
150 mikrogram/0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevarer utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

Efter færdigtilberedning skal den tilberedte opløsning anvendes umiddelbart eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Efter injektion af dosis skal pennen kasseres i en passende beholder.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/131/047 (1 pen, 1 kanyle og 2 renseservietter)

EU/1/00/131/048 (4 penne, 4 kanyler og 8 renseservietter)

EU/1/00/131/050 (12 penne, 12 kanyler og 24 renseservietter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

PegIntron 150 mg og

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, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Label til pen - PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

150 mikrog/0,5 ml

6. ANDET

Pen (CLEARCLICK)

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
peginterferon alfa-2b

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 tage PegIntron
3. Sådan skal du tage PegIntron
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive indholdsstof i dette lægemiddel er et protein som kaldes peginterferon alfa-2b, og som tilhører klassen af lægemidler kaldet interferoner. Interferoner produceres af kroppens immunsystem for at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme. Dette lægemiddel indsprøjtes i din krop for at arbejde sammen med dit immunsystem. Dette lægemiddel anvendes til behandling af kronisk hepatitis C, en virusinfektion i leveren.

Voksne

Kombination af dette lægemiddel med ribavirin og boceprevir anbefales til brug ved nogle typer af kronisk hepatitis C virus-infektion (kaldes også hcv-infektion) hos voksne i alderen 18 år og ældre. Det kan bruges hos voksne, der ikke tidligere er behandlet for hcv-infektion, eller som tidligere har brugt lægemidler kaldet interferoner og pegylerede interferoner.

Kombination af dette lægemiddel med ribavirin anbefales til voksne i alderen 18 år og ældre, som ikke tidligere er behandlet med disse lægemidler. Dette omfatter også voksne som er smittet med klinisk stabilt HIV (human immunodefekt virus). Denne kombination kan også anvendes til behandling af voksne, der ikke tidligere har reageret på interferon alfa eller peginterferon alfa i kombinationsbehandling med ribavirin eller interferon alfa alene.

Hvis du har en sygdom, der gør brugen af ribavirin farlig, eller hvis du allerede har haft et problem med at bruge det, vil din læge sandsynligvis give dette lægemiddel alene.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af dette lægemiddel.

Børn og unge

Dette lægemiddel anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år og ældre samt unge, som ikke tidligere er blevet behandlet for kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PegIntron

Tag ikke PegIntron

Før du begynder behandlingen, skal du **fortælle lægen**, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- er **allergisk** over for peginterferon alfa-2b eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- er **allergisk** over for et hvilket som helst interferon.
- har haft alvorlige **hjerterproblemer**.
- har en **hjertesygdom**, som ikke har været velbehandlet gennem de seneste 6 måneder.
- har en eller flere alvorlige sygdomme, der gør dig meget svag.
- har autoimmun hepatitis eller en anden sygdom i dit **immunsystem**.
- bruger medicin, der undertrykker dit immunsystem.
- har en fremskreden, ikke-kontrolleret **leversygdom** (ud over hepatitis C).
- har en **skjoldbruskkirtelsygdom**, der ikke er velkontrolleret med medicin.
- har **epilepsi**, der forårsager kramper (anfald eller trækninger).
- er i behandling med **telbivudin** (se punktet "Brug af anden medicin sammen med PegIntron").

Du **må ikke tage** PegIntron, hvis du, eller det barn, du har ansvar for, har en eller flere af ovenstående sygdomme.

Desuden **må** børn og unge **ikke tage** dette lægemiddel, hvis de har haft **alvorlige nervøse eller mentale problemer**, såsom **svær depression** eller **selvmordstanker**.

Bemærk: Læs også afsnittet "Tag ikke" i indlægssedlen for **ribavirin** og **boceprevir**, før du tager dem i kombination med dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Søg øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt).

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- har haft alvorlige **nervøse eller psykiske problemer** eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).
Brugen af dette lægemiddel er ikke tilladt hos børn og unge med eksisterende eller tidligere svære psykiske problemer (se afsnittet "Brug ikke PegIntron" ovenfor).
- er i behandling for **mental sygdom** eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller psykisk lidelse herunder **depression** (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller **selvmords- eller dråbetanker** (se punkt 4 "Bivirkninger").
- har haft et **hjerteranfald** eller en **hjertelidelse**.
- har en **nyresygdom**, så vil lægen eventuelt ordinere en mindre dosis end sædvanligt og undersøge blodtal for nyrefunktionen regelmæssigt under behandling. Hvis dette lægemiddel bruges i kombination med ribavirin, bør lægen følge dig eller barnet, du har ansvar for, mere omhyggeligt for et fald i antallet af røde blodlegemer.
- har **skrumpelever** eller anden **leversygdom** (ud over hepatitis C).
- får symptomer forbundet med en **forkølelse** eller anden luftvejsinfektion, såsom **feber**, **hoste** eller anden form for **vejrtrækningsbesvær**.
- har **sukkersyge** eller har **højt blodtryk**, kan lægen bede dig eller barnet du har ansvar for, om at få foretaget en øjenundersøgelse.
- har haft en alvorlig **sygdom med påvirkning af din vejrtrækning** eller dit **blod**.
- har hudsygdommene **psoriasis** eller **sarkoidose**, idet de kan forværres, mens du tager dette lægemiddel.

- planlægger at blive **gravid**, så diskuter dette med din læge før start af behandling med dette lægemiddel.
- har fået en **organtransplantation**, enten af nyre eller lever, da interferonbehandling kan give øget risiko for afstødning. Du bør diskutere dette med lægen.
- Hvis du også behandles for **hiv** (se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med PegIntron").
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.

Bemærk: Læs afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du tager det i kombination med dette lægemiddel.

Tand- og mundproblemer er blevet rapporteret hos patienter, der fik dette lægemiddel i kombination med ribavirin. Du kan få **tandkødssygdomme**, som kan føre til tab af tænder. Du kan få **mundtørrhed** eller **opkastninger**, begge dele kan skade tænderne. Det er vigtigt at børste dine tænder grundigt to gange om dagen, skyl munden, hvis du kaster op, og gå til regelmæssig tandkontrol.

Under behandlingen kan nogle patienter opleve **øjenproblemer**, eller i sjældne tilfælde synstap. Lægen bør foretage en øjenundersøgelse før behandlingsstart. I tilfælde af tegn på synsforstyrrelser skal du fortælle det til lægen og få en hurtig og fuldkommen øjenundersøgelse. Hvis du har en sygdom, som kan føre til fremtidige øjenproblemer (f.eks. sukkersyge eller forhøjet blodtryk), bør du få foretaget regelmæssige øjenundersøgelser under behandlingen. Hvis din øjensygdom bliver forværret, eller hvis du får nye øjensygdomme, vil din behandling blive ændret. Under behandlingen med PegIntron vil lægen måske råde dig til at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Lægen vil teste dit blod, før du begynder behandlingen og under behandlingen for at sikre, at behandlingen er sikker og effektiv.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til patienter på under 3 år.

Brug af anden medicin sammen med PegIntron

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- bruger anden eller for nylig har taget medicin eller vitaminer/kosttilskud. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.
- er smittet med både **humant immundefekt-virus** (hiv-positiv) og **hepatitis C-virus** (hcv), og bliver behandlet med et anti-hiv lægemiddel - [nukleosid revers transkriptase-hæmmer (NRTI) og/eller høj-aktiv anti-retroviral terapi (**HAART**)]. Din læge vil følge dig for tegn og symptomer på disse tilstande.
- Hvis dette lægemiddel tages i kombination med ribavirin og et eller flere anti-hiv-lægemiddel(ler) kan risikoen øges for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodabnormiteter: reduktion i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodkoagulerende celler kaldet blodplader. Patienter med fremskreden leversygdom, som er i behandling med HAART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Derfor kan opstart af behandling med dette lægemiddel alene eller i kombination med ribavirin øge disse patienters risiko yderligere.
- Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, om ribavirin vil ændre den måde, disse lægemidler virker på. Derfor skal dit blod kontrolleres regelmæssigt for at være sikker på, at hiv-infektionen ikke forværres. Hvis den bliver værre, vil lægen beslutte, hvorvidt din ribavirin behandling skal ændres. Derudover kan patienter behandlet med dette lægemiddel og ribavirin kombinationsbehandling og **zidovudin** have en øget risiko for at få anæmi (lavt antal røde blodlegemer). Derfor anbefales anvendelse af zidovudin sammen med dette lægemiddel og ribavirin-kombinationsbehandling ikke.

Bemærk: Læs afsnittet "Brug af anden medicin" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du bruger det i kombination med dette lægemiddel.

- tager **telbivudin**. Hvis du tager **telbivudin** sammen med dette lægemiddel eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at få perifer neuropati

(følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelser i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Du må derfor ikke tage dette lægemiddel sammen med telbivudin.

Graviditet og amning

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.

Graviditet

I studier med drægtige dyr har interferoner sommetider forårsaget abort. Indvirkningen af dette lægemiddel på graviditet hos mennesker er ukendt. Piger eller kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandling med dette lægemiddel.

Ribavirin kan være yderst skadelig for et ufødt barn. Derfor skal du og din partner bruge særlige **forholdsregler** i jeres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder og bruger ribavirin: skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Du skal anvende en effektiv præventionsmetode i den periode, du bruger ribavirin og i 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Du bør diskutere dette med lægen.
- hvis du er en **mand**, der bruger ribavirin: så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling og i 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Du eller din partner skal bruge en effektiv præventionsmetode i den periode, du bruger ribavirin og 7 i måneder efter, at behandlingen er stoppet. Du bør diskutere dette med lægen.

Amning

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i mælk hos mennesker. Derfor må du ikke **amme** et barn, hvis du tager dette lægemiddel. Spørg din læge til råds.

Bemærk: Læs afsnittet "Graviditet og amning" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du bruger den i kombination med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt, søvngig eller forvirret, mens du tager dette lægemiddel.

PegIntron indeholder saccharose

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du bruger denne medicin, hvis du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, det vil sige, at det praktisk taget er "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage PegIntron

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

Generel information om brugen af dette lægemiddel:

Lægen har bestemt den rette dosis af dette lægemiddel baseret på hvor meget du eller barnet, du har ansvar for, vejer. Om nødvendigt kan dosis blive ændret under behandlingen.

Dette lægemiddel er beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at det indsprøjtes med en kort kanyler i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv skal indsprøjte denne medicin, vil du blive instrueret

i, hvordan injektionen forberedes og indsprøjtes. **Detaljerede vejledninger for subkutan anvendelse er angivet i slutningen af denne indlægsseddel (se pkt "Hvordan du selv indsprøjter PegIntron").**

Vand til injektion og PegIntron-pulver leveres i separate emballager. Tilbered dosis ved at tilsætte vand til injektion til PegIntron-pulver umiddelbart før du planlægger at indsprøjte den og brug den straks. Se omhyggeligt på den tilberedte opløsning før indsprøjtning. Opløsningen skal være klar og farveløs. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet (ændret farve fra originalen) eller hvis der er partikler i opløsningen. Kassér en eventuel rest af opløsningen, der måtte være tilbage i hætteglasset, efter at du selv har givet indsprøjtningen. For bortskaffelse, se punkt 5 "Opbevaring".

Indsprøjt dette lægemiddel en gang om ugen på den samme ugedag. Indsprøjtning på det samme tidspunkt af dagen hver uge vil hjælpe dig til ikke at glemme at bruge den.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Overskrid ikke den anbefalede dosis og brug den så længe som foreskrevet.

Hvis din læge ordinerer dette lægemiddel sammen med ribavirin eller sammen med ribavirin og boceprevir, skal du læse indlægssedlen for ribavirin og boceprevir, før du påbegynder kombinationsbehandlingen.

Brug hos voksne – PegIntron i kombinationsbehandling

Når dette lægemiddel anvendes sammen med ribavirin-kapsler, gives det sædvanligvis i en dosis på 1,5 mikrogram per kilo legemsvægt en gang om ugen. Hvis du har en nyresygdom, kan din dosis være lavere, afhængigt af din nyrefunktion.

Brug hos voksne - PegIntron alene

Når dette lægemiddel anvendes alene, gives det sædvanligvis i en dosis på 0,5 eller 1,0 mikrogram per kilo legemsvægt en gang om ugen i 6 måneder til 1 år. Hvis du har en nyresygdom, vil din dosis eventuelt være lavere, afhængigt af nyrefunktionen. Lægen bestemmer, hvilken dosis der er korrekt for dig.

Brug til børn i alderen 3 år og derover samt unge

PegIntron vil blive givet sammen med ribavirin. PegIntron-dosis beregnes ud fra både højde og vægt. Lægen bestemmer, hvilken dosis der er korrekt for dig eller det barn, du har ansvar for. Behandlingsvarigheden er op til 1 år baseret på lægens vurdering for dig/barnet.

Alle patienter

Hvis du selv indsprøjter dette lægemiddel, skal du se efter, at den dosis, som er blevet ordineret, er tydeligt angivet på pakningen af lægemidlet, du får.

Hvis du har taget for meget PegIntron

Fortæl det så snart muligt til lægen eller sundhedspersonalet .

Hvis du har glemt at tage PegIntron

Tag din dosis af dette lægemiddel, så snart du husker det, men kun hvis det er inden for 1-2 dage efter den glemte dosis. Hvis det er meget tæt på din næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men fortsætte din behandling som sædvanligt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for dig eller barnet, du har ansvar for, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle de anførte bivirkninger behøver at forekomme, kan de kræve lægehjælp, hvis de opstår.

Når dette lægemiddel anvendes alene, er sandsynligheden for nogle af bivirkningerne mindre og nogle forekommer slet ikke.

Psykkiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender dette lægemiddel alene eller i kombination med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændringer i din opførsel. Bed et familiemedlem eller en nær ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og unge er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med dette lægemiddel og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod barnet eller den unge selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Med op til et års behandling med dette lægemiddel i kombination med ribavirin, voksede nogle børn og unge ikke eller tog ikke på i vægt som forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 1-5,5 år efter behandlingen.

Kontakt omgående lægen, hvis en af følgende alvorlige bivirkninger forekommer:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- vejrtrækningsbesvær (inklusive åndenød),
- depressionsfølelse
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere dig, svimmelhed,
- kraftige mavesmerter eller mavekramper
- feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling,
- smertende eller betændte muskler (undertiden alvorligt).

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- brystsmertor, ændringer i måden hjertet slår på,
- forvirring,
- besvær med at holde dig vågen, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse,
- smerte i den nederste del af ryggen eller i siden, vanskelig eller umulig vandladning,
- problemer med øjne, syn eller hørelse,
- kraftig eller smertefuld rødme af hud eller slimhinder,
- kraftig blødning fra næse, gummer eller andre dele kroppen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- ønske om at skade sig selv,
- hallucinationer.

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer):

- krampeanfald,
- blod eller størket blod i afføringen (eller sort, tjæret afføring)

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

- ønske om at skade andre

Andre bivirkninger rapporteret **hos voksne** inkluderer:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- depressionsfølelse, irritabilitet, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, følelse af angst eller nervøsitet, koncentrationsbesvær, humørsvingninger,
- hovedpine, svimmelhed, træthedsfølelse, kulderystelser, feber, influenzalignende symptomer, virusinfektion, svaghed,
- vejrtrækningsbesvær, faryngitis (ondt i halsen), hoste,
- mavesmerter, opkastning, kvalme, diarré, appetitløshed, vægttab, mundtørhed,
- hårtab, kløe, tør hud, udslæt, irritation eller rødme (og i sjældne tilfælde hudskade) på injektionsstedet,
- nedsat antal røde blodlegemer (som kan føre til svaghed, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed), nedsat antal af bestemte hvide blodlegemer (som gør dig mere modtagelig over for forskellige infektioner),
- smerter i led og muskler, muskel- og knoglesmerter.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal blodkoagulerende celler kaldet blodplader, som kan resultere i, at man let får blå mærker og spontan blødning, for meget urinsyre (som ved podagra) i blodet, lavt calciumniveau i blodet,
- fald i skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan gøre, at du føler dig træt, deprikeret, øge din følsomhed over for kulde og andre symptomer), stigning i skjoldbruskkirtelfunktionen (som kan forårsage nervøsitet, ubehag ved varme og overdreven svedtendens, vægttab, hjertebanken, rysten), hævede kirtler (hævede lymfeknuder), tørst,
- ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre), rastløs uro, nervøsitet, følelse af søvnighed, søvnbesvær, usædvanlige drømme, manglende interesse i aktiviteter, nedsat sexlyst, rejsningsproblem, øget appetit, forvirring, rygende hænder, dårlig koordinering, svimmelhed (følelse af at det hele drejer rundt), følelseløshed, smerte eller prikkende følelse, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, spændte muskler, smerter i lemmerne, gigt, migræne, øget svedtendens,
- øjensmerter eller -infektion, uklart syn, tørre eller tårefyldte øjne, ændret hørelse /høretab eller ringen for ørerne
- bihulebetændelse, luftvejsinfektioner, stønnet eller løbende næse, talebesvær, næseblod, forkølelsessår (herpes simplex), svampe- eller bakterieinfektioner, øreinfektion/ørepine,
- fordøjelsesbesvær (maveonde), halsbrand, rødme eller sår i munden, brændende fornemmelse på tungen, rødt eller blødende tandkød, forstoppelse, tarmluft (flatulens), oppustethed, hæmorroider, ondt i tungen, smagsforstyrrelser, tandproblemer, overdreven tab af kropsvæske, forstørret lever,
- psoriasis, lysfølsomhed, dækket med hævede plettede læsioner, rødme af huden eller hudlidelser, opsvulmet ansigt, opsvulmede hænder eller fødder, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væsker i læsioner), akne, hiven efter vejret, unormal hårstruktur, neglelidelser, smerter ved indsprøtningsstedet,
- problematisk, uregelmæssig eller udebleven menstruation, unormal kraftig og langvarig menstruation, æggestok- eller vaginalidelser, brystsmerter, seksualproblemer, irritation i prostatakirtlen, øget vandladningstrang,
- brystsmerte, smerte på højre side ved ribbenene, utilpashed, lavt eller højt blodtryk, svaghedsfornemmelse, rødmen, hjertebanken (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- selvmord, selvmordsforsøg, tanker om at skade sig selv, panikanfald, vrangforestillinger, hallucinationer,
- overfølsomhedsreaktion overfor lægemidlet, hjerteanfald, betændelse i bugspytkirtlen, smerter i knoglerne og diabetes mellitus (sukkersyge),
- nethinde-ekssudater (hvid aflejrning på nethinden).

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer):

- diabetisk ketoacidose (en medicinsk nødsituation, hvor et forhøjet niveau af ketonstoffer i blodet opstår som et resultat af, at diabetes er ude af kontrol),
- anfald (kramper) og bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring),

- øjenproblemer herunder ændringer i synet, beskadigelse af nethinden, obstruktion af nethindearterien, betændelse i synsnerven, hævelse af øjet,
- hjerterinsufficiens, unormal hjerterytme, perikarditis (betændelse i hjertesækken), betændelse og nedbrydning af muskelvæv og perifere nerver, nyreproblemer,
- sarkoidose (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, smertende og opsvulmede led, hudskader og hævede kirtler).

Meget sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer):

- aplastisk anæmi, slagtilfælde (blodprop i hjernen eller hjerneblødning), toksisk epidermal nekrolyse/Stevens-Johnsons syndrom/erythema multiforme (et spektrum af udslæt af varierende sværhedsgrad inklusive dødsfald, som kan være forbundet med blister i mund, næse, øjne og andre slimhindemembraner og afstødning af det berørte område af huden).
- Tab af bevidstheden er set i meget sjældne tilfælde ved alfa interferoner, oftest hos ældre patienter behandlet med høje doser.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

- pure red cell aplasia (en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktionen af røde blodlegemer). Dette forårsager svær anæmi, og symptomer på dette vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.
- ansigtsslammelse (svækkelse og lammelse i den ene side af ansigtet) og alvorlige allergiske reaktioner såsom angioødem (en allergisk hudsygdom karakteriseret ved afgrænsede hævede pletter, der omfatter huden og dens subkutane lag, slimhinderne og indimellem de indre organer), mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), perikardial effusion (en væskeansamling, der udvikles mellem perikardium (hjerresækken) og selve hjertet), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarg), ændring i tungen farve.
- tanker om at true andre på livet.
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne).
- 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 PegIntron.
- reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Hvis du både er inficeret med **hcv og hiv og får HAART**, kan brugen af dette lægemiddel sammen med ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose, leversvigt og bivirkninger i blodet (nedsat antal røde blodlegemer, der transporterer ilt, visse hvide blodlegemer, der bekæmper infektion, samt cellerne, som fører blodet til at størkne, kaldet blodplader).

Nedenstående andre bivirkninger (ikke nævnt ovenfor) er forekommet ved kombinationen af dette lægemiddel og ribavirin-kapsler (voksne) hos patienter med samtidig hcv/hiv infektion, der fik HAART.

- svamp i mundhulen (trøske),
- ufuldkommen fedtomsætning,
- nedsat antal CD4 lymfocytter,
- nedsat appetit,
- rygsmerter,
- leverbetændelse,
- smerte i lemmer
- og unormale blodprøver (laboratorieværdier).

Bivirkninger hos børn og unge

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos børn og unge:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- tab af appetit, svimmelhed, hovedpine, opkast, kvalme, mavesmerter,
- hårtab, tør hud, smerter i led og muskler, rødmen ved indsprøjtningssstedet,
- irritabilitet, træthed, utilpashed, smerte, kulderystelser, feber, influenzalignende symptomer, svaghed, nedsat væksthastighed (aldersvarende højde og vægt),
- nedsat antal røde blodlegemer som kan skabe træthed, åndenød, svimmelhed.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- svampeinfektion, almindelig forkølelse, forkølelssår, halsbetændelse (ondt i halsen), bihulebetændelse, øreinfektion, hoste, halssmerter, kuldefølelse, øjensmerter,
- nedsat antal blodkoagulerende celler kaldet blodplader, som kan resultere i at man nemt får blå mærker og spontan blødning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), unormale blodprøver for skjoldbruskkirtelhormon, nedsat skjoldbruskkirtelaktivitet, som kan forårsage træthed, depression, øge din følsomhed mod kulde og andre symptomer,
- ønske om eller forsøg på at skade sig selv, aggressiv opførsel, rastløs uro, vrede, humørforandringer, nervøsitet eller rastløshed, depression, følelse af uro, problemer med at falde i søvn eller at sove igennem, følelsesmæssig ustabil, dårlig søvnkvalitet, træthedsfølelse, opmærksomhedsforstyrrelser,
- smagsforandringer, diarré, maveonde, mundsmerter,
- besvimelse, palpitation (dunkende hjertebanken), hurtig hjerterytme, rødmen, næseblod,
- sår i munden, afskalning af læberne og revner i mundvigene, udslæt, rødmende hud, kløe, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væskende læsioner), akne,
- rygsmerter, muskel- og knoglesmerter, smerter i lemmene, tørhed, smerter, udslæt, irritation eller kløe ved indsprøjtningssstedet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld eller vanskelig vandladning, hyppig vandladning, tilstedeværelse af overskud af protein i urinen, smertefuld menstruation,
- kløe i analområdet (børneorm eller spoliering), betændelse af mavesæk og tarm, tandkødsbetændelse, forstørret lever,
- unormal opførsel, følelsesmæssige forstyrrelser, angst, mareridt, rysten, nedsat følsomhed ved berøring, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse, smerte som stråler ud langs en eller flere nerver, dødsighed,
- blødning fra slimhinden i ører, kløende øjne, øjensmerter, sløret syn, lysfølsomhed,
- lavt blodtryk, blegghed, ubehag i næsen, løbende næse, hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller ubehag,
- rødmen, hævelse, hudmerter, helvedesild, lysoverfølsomhed af huden, udslæt med hævede plettede læsioner, hudmisfærvning, afskalning af huden, forkortelse af muskelvæv, muskelsammentrækning, ansigtssmerter, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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.

Bemærkning til voksne patienter, der får ordineret kombinationsbehandling med dette lægemiddel plus boceprevir og ribavirin: Læs afsnittet "Bivirkninger" i indlægssedlerne.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Anvend den færdigt blandede opløsning (den opløsning, du forberedte ved tilsætning af vand til injektion til PegIntron pulver) straks eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

Anvend ikke lægemidlet, hvis du bemærker misfarvning af pulveret, som skal være hvidt. Den tilberedte opløsning skal være klar og farveløs. Må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, eller hvis der er partikler tilstede. PegIntron hætteglas er kun til engangsbrug. Kasser en eventuel rest.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PegIntron indeholder:

- Aktivt stof: Peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hvert hætteglas giver 50 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er rekonstitueret som anbefalet.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hvert hætteglas giver 80 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er rekonstitueret som anbefalet.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hvert hætteglas giver 100 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er rekonstitueret som anbefalet.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hvert hætteglas giver 120 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er rekonstitueret som anbefalet.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hvert hætteglas giver 150 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er rekonstitueret som anbefalet.

- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: Dinatriumphosphat; vandfri, natriumdihydrogenphosphatdihydrat; saccharose og polysorbit 80
Solvens: Vand til injektionsvæsker

Indhold og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er et pulver og solvens (opløsningsmiddel) til injektionsvæske, opløsning. Det hvide pulver er indeholdt i et 2 ml hætteglas, og den klare, farveløse solvens er i en 2 ml glasampul.

PegIntron leveres i forskellige pakningsstørrelser:

- 1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 1 ampul solvens til injektion;
- 1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning, 1 ampul solvens til injektion, 1 injektionssprøjte, 2 kanyler og 1 renseserviet;
- 4 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 4 ampuller solvens til injektion;

- 4 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning, 4 ampuller solvens til injektion, 4 injektionssprøjter, 8 kanyler og 4 renseservietter;
- 6 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning og 6 ampuller solvens til injektion;
- 12 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning, 12 ampuller solvens til injektion, 12 injektionssprøjter, 24 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 6 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

Croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22366700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 2900

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204201

msd.slovenija@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Hvordan du selv indsprøjter PegIntron?

En læge eller sygeplejerske vil instruere dig i, hvordan du selv indsprøjter dette lægemiddel. Prøv ikke selv at indsprøjte, medmindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion. Følgende vejledning forklarer, hvordan du selv indsprøjter dette lægemiddel. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg den trin for trin.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med PegIntron pulver til injektionsvæske
- en ampul med solvens, vand til injektionsvæsker til at fremstille PegIntron-opløsningen,
- en 1 ml sprøjte,
- en lang kanylen (for eksempel $0,8 \times 40$ mm [21 gauge 1,5 tomme]) til brug for at tilføre vand til injektionsvæsker til PegIntron pulver hætteglasset,
- en kort kanylen (for eksempel $0,3 \times 13$ mm [30 gauge 0,5 tomme]) til den subkutane injektion,
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Færdigtilberedning af PegIntron pulver til injektionsvæske

Før færdigtilberedning vil dette lægemiddel være et hvidt, tabletformet fast stof, der kan være i et eller flere stykker, eller som et hvidt pulver.

Når hele mængden af solvens kombineres med hele mængden af PegIntron pulveret, vil opløsningen være i den rigtige koncentration til at afmåle din dosis (det vil sige at den anførte mængde er indeholdt i 0,5 ml).

En lille smule går tabt under færdigtilberedning af dette lægemiddel til injektion, og når dosis afmåles og indsprøjtes. Hvert hætteglas indeholder derfor en ekstra mængde af solvens og PegIntron-pulver for at sikre indsprøjtning af den anførte dosis i 0,5 ml PegIntron injektionsvæske.

- Fjern beskyttelseslåget fra PegIntron-hætteglasset.
- Rens gummimembranen med en renseserviet. Du kan gemme servietten til at rense hudområdet, hvor du vil indsprøjte dosis.
- Tag sprøjten ud af emballagen og **ikke ved spidsen af sprøjten.**
- Tag den lange kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.
- Fjern kanylehætten uden at røre kanylen og hold sprøjten med kanylen i din hånd.
- Bank let på toppen af ampullen med solvens for at sikre, at al væsken er i bunden af ampullen.
- Bræk toppen af ampullen med solvens.
- Indfør kanylen i ampullen med solvens og træk hele mængden af solvens op.
- Stik kanylen gennem gummimembranen på PegIntron hætteglasset og placer forsigtigt kanylespidsen mod glasvæggen i hætteglasset uden at røre den rensede membran på hætteglasset med hænderne.
- Tilsæt **LANGE** solvens, ved at rette væskestrømmen mod glasvæggen i hætteglasset. Det er bedst ikke at rette strømmen direkte mod det hvide faste stof eller pulver, eller at tilsætte væsken hurtigt, da dette vil give en større mængde bobler. Opløsningen kan forekomme uklar eller boblefyldt i et par minutter. Dette kan forventes og bør ikke give anledning til bekymring.
- **Indholdet** fuldstændigt ved at svinge PegIntron-hætteglasset med en rolig, roterende bevægelse, mens kanylen og den påsatte sprøjte stadig sidder i hætteglasset.
- **Omryst ikke**, men vend hætteglasset roligt op og ned, indtil alt pulver i toppen af hætteglasset er opløst.
- Indholdet skulle nu være fuldstændigt opløst.
- Stil hætteglasset fra dig og lad alle boblerne i opløsningen stige op til overfladen. Når opløsningen har sat sig, og alle bobler er steget op til overfladen af opløsningen, skulle du have en klar opløsning med en lille ring af bittesmå bobler i kanten af overfladen. Anvend opløsningen straks. Hvis den ikke kan anvendes straks, kan opløsningen opbevares i køleskab i op til 24 timer.

Afmåling af PegIntron dosis fra det færdigtilberedte pulver til indsprøjtning

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i den færdigtilberedte PegIntron-opløsning. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage lidt mere end den dosis, som er foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Hold sprøjten med kanylen i hætteglasset opad. Fjern sprøjten fra den lange kanyle, efterlad kanylen i hætteglasset uden at røre spidsen af sprøjten. Tag den korte kanyle og sæt den fast på spidsen af sprøjten. Fjern kanylehætten fra sprøjtekanylen og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk da stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis. Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25 °C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Kig på den færdigtilberedte opløsning før indsprøjtning. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning (ændring i den oprindelige farve af opløsningen) eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at indsprøjte dosis.

Indsprøjtning af opløsningen

Vælg indsprøjtningstedet. De bedste steder til indsprøjtning er væv med et fedtlag mellem hud og muskel. Disse er lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted) og underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til indsprøjtning.

Varier indsprøjtningstedet hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor indsprøjtningen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten.

Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud sammen. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på cirka 45°. Når kanylen er isat, så fjern hånden, der blev brugt til at sammenklemme huden, og brug den til at holde sprøjtecylindren. Træk stemplet en smule tilbage med den ene hånd. Hvis der kommer blod ind i sprøjten, har kanylen ramt en blodåre. Sprøjt ikke ind på dette sted, træk kanylen ud og gentag proceduren. **Indsprøjt opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.**

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på indsprøjtningstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Massér ikke indsprøjtningstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset, ampullen og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert i en lukket beholder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
peginterferon alfa-2b

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 tage PegIntron
3. Sådan skal du tage PegIntron
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive indholdsstof i dette lægemiddel er et protein som kaldes peginterferon alfa-2b, og som tilhører klassen af lægemidler kaldet interferoner. Interferoner produceres af kroppens immunsystem for at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme. Dette lægemiddel indsprøjtes i din krop for at arbejde sammen med dit immunsystem. Dette lægemiddel anvendes til behandling af kronisk hepatitis C, en virusinfektion i leveren.

Voksne

Kombination af dette lægemiddel med ribavirin og boceprevir anbefales til brug ved nogle typer af kronisk hepatitis C virus-infektion (kaldes også hcv-infektion) hos voksne i alderen 18 år og ældre. Det kan bruges hos voksne, der ikke tidligere er behandlet for hcv-infektion, eller som tidligere har brugt lægemidler kaldet interferoner og pegylerede interferoner.

Kombination af dette lægemiddel med ribavirin anbefales til voksne i alderen 18 år og ældre, som ikke tidligere er behandlet med disse lægemidler. Dette omfatter også voksne som er smittet med klinisk stabilt HIV (humant immundefekt virus). Denne kombination kan også anvendes til behandling af voksne, der ikke tidligere har reageret på interferon alfa eller peginterferon alfa i kombinationsbehandling med ribavirin eller interferon alfa alene.

Hvis du har en sygdom, der gør brugen af ribavirin farlig, eller hvis du allerede har haft et problem med at bruge det, vil din læge sandsynligvis give dette lægemiddel alene.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af dette lægemiddel.

Børn og unge

Dette lægemiddel anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år og ældre samt unge, som ikke tidligere er blevet behandlet for kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PegIntron

Tag ikke PegIntron

Før du begynder behandlingen, skal du **fortælle lægen**, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- er **allergisk** over for peginterferon alfa-2b eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- er **allergisk** over for et hvilket som helst interferon.
- har haft alvorlige **hjerterproblemer**.
- har en **hjertesygdom**, som ikke har været velbehandlet gennem de seneste 6 måneder.
- har en eller flere alvorlige sygdomme, der gør dig meget svag.
- har autoimmun hepatitis eller en anden sygdom i dit **immunsystem**.
- bruger medicin, der undertrykker dit immunsystem.
- har en fremskreden, ikke-kontrolleret **leversygdom** (ud over hepatitis C).
- har en **skjoldbruskkirtelsygdom**, der ikke er velkontrolleret med medicin.
- har **epilepsi**, der forårsager krampes (anfald eller trækninger).
- er i behandling med **telbivudin** (se punktet "Brug af anden medicin sammen med PegIntron").

Du **må ikke tage** PegIntron, hvis du eller det barn, du har ansvar for, har en eller flere af ovenstående sygdomme.

Desuden **må** børn og unge **ikke tage** dette lægemiddel, hvis de har haft **alvorlige nervøse eller mentale problemer**, såsom **svær depression** eller **selvmordstanker**.

Bemærk: Læs også afsnittet "Tag ikke" i indlægssedlen for **ribavirin** og **boceprevir**, før du tager dem i kombination med dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Søg øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt).

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- har haft alvorlige **nervøse eller psykiske problemer** eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).
Brugen af dette lægemiddel er ikke tilladt hos børn og unge med eksisterende eller tidligere svære psykiske problemer (se afsnittet "Brug ikke PegIntron" ovenfor).
- er i behandling for **mental sygdom** eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller psykisk lidelse herunder **depression** (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller **selvmords- eller drabstanker** (se punkt 4 "Bivirkninger").
- har haft et **hjerteranfald** eller en **hjertelidelse**.
- har en **nyresygdom**, så vil lægen eventuelt ordinere en mindre dosis end sædvanligt og undersøge blodtal for nyrefunktionen regelmæssigt under behandling. Hvis dette lægemiddel bruges i kombination med ribavirin, bør lægen følge dig eller barnet, du har ansvar for, mere omhyggeligt for et fald i antallet af røde blodlegemer.
- har **skrumpelever** eller anden **leversygdom** (ud over hepatitis C).
- får symptomer forbundet med en **forkølelse** eller anden luftvejsinfektion, såsom **feber**, **hoste** eller anden form for **vejrtrækningsbesvær**.
- har **sukkersyge** eller har **højt blodtryk**, kan lægen bede dig eller barnet du har ansvar for, om at få foretaget en øjenundersøgelse.
- har haft en alvorlig **sygdom med påvirkning af din vejrtrækning** eller dit **blod**.
- har hudsygdommene **psoriasis** eller **sarkoidose**, idet de kan forværres, mens du tager dette lægemiddel.

- planlægger at blive **gravid**, så diskuter dette med din læge før start af behandling med dette lægemiddel.
- har fået en **organtransplantation**, enten af nyre eller lever, da interferonbehandling kan give øget risiko for afstødning. Du bør diskutere dette med lægen.
- Hvis du også behandles for **hiv** (se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med PegIntron").
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.

Bemærk: Læs afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du tager det i kombination med dette lægemiddel.

Tand- og mundproblemer er blevet rapporteret hos patienter, der fik dette lægemiddel i kombination med ribavirin. Du kan få **tandkødssygdomme**, som kan føre til tab af tænder. Du kan få **mundtørrhed** eller **opkastninger**, begge dele kan skade tænderne. Det er vigtigt at børste dine tænder grundigt to gange om dagen, skyl munden, hvis du kaster op, og gå til regelmæssig tandkontrol.

Under behandlingen kan nogle patienter opleve **øjenproblemer**, eller i sjældne tilfælde synstab. Lægen bør foretage en øjenundersøgelse før behandlingsstart. I tilfælde af tegn på synsforstyrrelser skal du fortælle det til lægen og få en hurtig og fuldkommen øjenundersøgelse. Hvis du har en sygdom, som kan føre til fremtidige øjenproblemer (f.eks. sukkersyge eller forhøjet blodtryk), bør du få foretaget regelmæssige øjenundersøgelser under behandlingen. Hvis din øjensygdom bliver forværret, eller hvis du får nye øjensygdomme, vil din behandling blive ændret.

Under behandlingen med PegIntron vil lægen måske råde dig til at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Lægen vil teste dit blod, før du begynder behandlingen og under behandlingen for at sikre, at behandlingen er sikker og effektiv.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til patienter på under 3 år.

Brug af anden medicin sammen med PegIntron

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du eller barnet, du har ansvar for:

- bruger anden eller for nylig har taget medicin eller vitaminer/kosttilskud. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.
- er smittet med både **humant immundefekt-virus** (hiv-positiv) og **hepatitis C-virus** (hcv) og bliver behandlet med et anti-hiv lægemiddel - [nukleosid revers transkriptase-hæmmer (NRTI) og/eller høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART)]. Din læge vil følge dig for tegn og symptomer på disse tilstande.
- Hvis dette lægemiddel tages i kombination med ribavirin og et eller flere anti-hiv-lægemiddel(ler) kan risikoen øges for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodabnormiteter: reduktion i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodkoagulerende celler kaldet blodplader. Patienter med fremskreden leversygdom, som er i behandling med HAART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Derfor kan opstart af behandling med dette lægemiddel alene eller i kombination med ribavirin øge disse patienters risiko yderligere.

Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, om ribavirin vil ændre den måde, disse lægemidler virker på. Derfor skal dit blod kontrolleres regelmæssigt for at være sikker på, at hiv-infektionen ikke forværres. Hvis den bliver værre, vil lægen beslutte, hvorvidt din ribavirin behandling skal ændres. Derudover kan patienter behandlet med dette lægemiddel og ribavirin kombinationsbehandling og **zidovudin** have en øget risiko for at få anæmi (lavt antal røde blodlegemer). Derfor anbefales anvendelse af zidovudin sammen med dette lægemiddel og ribavirin-kombinationsbehandling ikke.

Bemærk: Læs afsnittet "Brug af anden medicin" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du bruger det i kombination med dette lægemiddel.

- tager **telbivudin**. Hvis du tager **telbivudin** sammen med dette lægemiddel eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at få perifer neuropati (følelsesløshed,

snurrende og/eller brændende fornemmelser i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Du må derfor ikke tage dette lægemiddel sammen med telbivudin.

Graviditet og amning

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

Graviditet

I studier med drægtige dyr har interferoner sommetider forårsaget abort. Indvirkningen af dette lægemiddel på graviditet hos mennesker er ukendt. Piger eller kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandling med dette lægemiddel.

Ribavirin kan være yderst skadelig for et ufødt barn. Derfor skal du og din partner bruge **særlige forholdsregler** i jeres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder og bruger ribavirin: skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling, og 1 måned efter, at behandlingen er stoppet. Du skal anvende en effektiv præventionsmetode i den periode, du bruger ribavirin og i 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Du bør diskutere dette med lægen.
- hvis du er en **mand**, der bruger ribavirin: så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling og i 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Du eller din partner skal bruge en effektiv præventionsmetode i den periode, du bruger ribavirin og i 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Du bør diskutere dette med lægen.

Amning

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Derfor må du ikke **amme** et barn, hvis du tager dette lægemiddel. Spørg din læge til råds.

Bemærk: Læs afsnittet "Graviditet og amning" i indlægssedlen for **ribavirin**, før du bruger den i kombination med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt, søvrig eller forvirret, mens du tager dette lægemiddel.

PegIntron indeholder saccharose.

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du bruger denne medicin, hvis du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, det vil sige, at det praktisk taget er natriumfrit.

3. Sådan skal du tage PegIntron

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

Generel information om brugen af dette lægemiddel:

Lægen har bestemt den rette dosis af dette lægemiddel baseret på hvor meget du eller barnet, du har ansvar for, vejer. Om nødvendigt kan dosis blive ændret under behandlingen.

Dette lægemiddel er beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at det indsprøjtes med en kort kanyler i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv skal indsprøjte denne medicin, vil du blive instrueret i, hvordan injektionen forberedes og indsprøjtes. **Detaljerede vejledninger for subkutan anvendelse**

er angivet i slutningen af denne indlægsseddel (se TILLÆG TIL INDLÆGSSEDLEN "Sådan bruger du PegIntron fyldt pen").

Tilbered dosis umiddelbart før du planlægger at indsprøjte den og brug den straks. Se omhyggeligt på den tilberedte opløsning før indsprøjtning. Opløsningen skal være klar og farveløs. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet (ændret farve fra originalen) eller hvis der er partikler i opløsningen. PegIntron pennen (CLEARCLICK) kasseres med en eventuel rest af opløsningen, der måtte være tilbage, efter du selv har givet indsprøjtningen. For bortskaffelse, se punkt 5 "Opbevaring".

Indsprøjt dette lægemiddel en gang om ugen på den samme ugedag. Indsprøjtning på det samme tidspunkt af dagen hver uge vil hjælpe dig til ikke at glemme at bruge den.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Overskrid ikke den anbefalede dosis og brug den så længe som foreskrevet.

Hvis din læge ordinerer dette lægemiddel sammen med ribavirin eller sammen med ribavirin og boceprevir, skal du læse indlægssedlen for ribavirin og boceprevir, før du påbegynder kombinationsbehandlingen.

Brug hos voksne – PegIntron i kombinationsbehandling

Når dette lægemiddel anvendes sammen med ribavirin-kapsler, gives det sædvanligvis i en dosis på 1,5 mikrogram per kilo legemsvægt en gang om ugen. Hvis du har en nyr sygdom, kan din dosis være lavere, afhængigt af din nyrefunktion.

Brug hos voksne - PegIntron alene

Når dette lægemiddel anvendes alene, gives det sædvanligvis i en dosis på 0,5 eller 1,0 mikrogram per kilo legemsvægt en gang om ugen i 6 måneder til 1 år. Hvis du har en nyr sygdom, vil din dosis eventuelt være lavere, afhængigt af nyrefunktionen. Lægen bestemmer, hvilken dosis der er korrekt for dig.

Brug til børn i alderen 3 år og derover samt unge

PegIntron vil blive givet sammen med ribavirin. PegIntron-dosis beregnes ud fra både højde og vægt. Lægen bestemmer, hvilken dosis der er korrekt for dig eller det barn, du har ansvar for. Behandlingsvarigheden er op til 1 år baseret på lægens vurdering for dig/barnet.

Alle patienter

Hvis du selv indsprøjter dette lægemiddel, skal du se efter, at den dosis, som er blevet ordineret, er tydeligt angivet på pakningen af lægemidlet, du får.

Hvis du har taget for meget PegIntron

Fortæl det snarest muligt til lægen eller sundhedspersonalet.

Hvis du har glemt at tage PegIntron

Tag/giv dosis af dette lægemiddel, så snart du husker det, men kun hvis det er inden for 1-2 dage efter den glemte dosis. Hvis det er meget tæt på din næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men fortsætte din behandling som sædvanligt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for dig eller barnet, du har ansvar for, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle de anførte bivirkninger behøver at forekomme, kan de kræve lægehjælp, hvis de opstår. Når dette lægemiddel anvendes alene, er sandsynligheden for nogle af bivirkningerne mindre og nogle forekommer slet ikke.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender dette lægemiddel alene eller i kombination med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændringer i din opførsel. Bed et familiemedlem eller en nær ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og unge er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med dette lægemiddel og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod barnet eller den unge selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og unge):

Med op til et års behandling med dette lægemiddel i kombination med ribavirin, voksede nogle børn og unge ikke eller tog ikke på i vægt som forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 1-5,5 år efter behandlingen.

Kontakt omgående lægen, hvis en af følgende alvorlige bivirkninger forekommer:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- vejrtrækningsbesvær (inklusive åndenød)
- depressionsfølelse,
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere dig, svimmelhed
- kraftige mavesmerter eller mavekramper,
- feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling,
- smertende eller betændte muskler (undertiden alvorligt).

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- brystsmertor, ændringer i måden hjertet slår på,
- forvirring,
- besvær med at holde dig vågen, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse,
- smerte i den nederste del af ryggen eller i siden, vanskelig eller umulig vandladning,
- problemer med øjne, syn eller hørelse,
- kraftig eller smertefuld rødme af hud eller slimhinder,
- kraftig blødning fra næse, gummer eller andre dele kroppen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- ønske om at skade sig selv,
- hallucinationer.

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer):

- krampeanfald,
- blod eller størket blod i afføringen (eller sort, tjæret afføring)

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

- ønske om at skade andre

Andre bivirkninger rapporteret hos voksne inkluderer:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- depressionsfølelse, irritabilitet, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, følelse af angst eller nervøsitet, koncentrationsbesvær, humørsvingninger,

- hovedpine, svimmelhed, træthedsfølelse, kulderystelser, feber, influenzalignende symptomer, virusinfektion, svaghed,
- vejrtrækningsbesvær, faryngitis (ondt i halsen), hoste,
- mavesmerter, opkastning, kvalme, diarré, appetitløshed, vægttab, mundtørhed,
- hårtab, kløe, tør hud, udslæt, irritation eller rødme (og i sjældne tilfælde hudskade) på injektionsstedet,
- nedsat antal røde blodlegemer (som kan føre til svaghed, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed), nedsat antal af bestemte hvide blodlegemer (som gør dig mere modtagelig over for forskellige infektioner),
- smerter i led og muskler, muskel- og knoglesmerter.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud ad 10 personer):

- nedsat antal blodkoagulerende celler kaldet blodplader, som kan resultere i, at man nemt får blå mærker og spontan blødning, for meget urinsyre (som ved podagra) i blodet, lavt calciumniveau i blodet,
- fald i skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan gøre, at du føler dig træt, deprimeret, øge din følsomhed over for kulde og andre symptomer), stigning i skjoldbruskkirtelfunktionen (som kan forårsage nervøsitet, ubehag ved varme og overdreven svedtendens, vægttab, hjertebanken, rysten), hævede kirtler (hævede lymfeknuder), tørst,
- ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre), misfost uro, nervøsitet, følelse af søvnighed, søvnbesvær, usædvanlige drømme, manglende interesse i aktiviteter, nedsat sexlyst, rejsningsproblem, øget appetit, forvirring, rystende hænder, dårlig koordinering, svimmelhed (følelse af at det hele drejer rundt), følelsesløshed, smerte eller prikkende følelse, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, spændte muskler, smerter i lemmerne, gigt, migræne, øget svedtendens,
- øjensmerter eller -infektion, uklart syn, tørre eller tårefyldte øjne, ændret hørelse /høretab eller ringen for ørerne
- bihulebetændelse, luftvejsinfektioner, stoppet eller løbende næse, talebesvær, næseblod, forkølelssår (herpes simplex), svampe- eller bakterieinfektioner, øreinfektion/ørepine,
- fordøjelsesbesvær (maveonde), halsbrand, rødme eller sår i munden, brændende fornemmelse på tungen, rødt eller blødende tandkød, forstoppelse, tarmluft (flatulens), oppustethed, hæmorroider, ondt i tungen, smagsforstyrrelser, tandproblemer, overdreven tab af kropsvæske, forstørret lever, psoriasis, lysfølsomhed, udslæt med hævede plettede læsioner, rødme af huden eller hudlidelser, opsvulmet ansigt, opsvulmede hænder eller fødder, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væskende læsioner), akne, hiven efter vejret, unormal hårstruktur, neglelidelser, smerter ved indsprøjtningssitet,
- problematisk, uregelmæssig eller udebleven menstruation, unormal kraftig og langvarig menstruation, æggestok eller vaginalidelser, brystsmerte, seksualproblemer, irritation i prostatakirtlen, øget vandladningstrang,
- brystsmerte smerte på højre side ved ribbenene, utilpashed, lavt eller højt blodtryk, svaghedsfornemmelse, rødmen, hjertebanken (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- selvmord, selvmordsforsøg, tanker om at skade sig selv, panikanfald, vrangforestillinger, hallucinationer,
- overfølsomhedsreaktion overfor lægemidlet, hjerteanfald, betændelse i bugspytkirtlen, smerter i knoglerne og diabetes mellitus (sukkersyge), nethinde-ekssudater (hvid aflejring på nethinden).

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer):

- diabetisk ketoacidose (en medicinsk nødsituation, hvor et forhøjet niveau af ketonstoffer i blodet opstår som et resultat af, at diabetes er ude af kontrol),
- anfald (kramper) og bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring),
- øjenproblemer herunder ændringer i synet, beskadigelse af nethinden, obstruktion af nethindearterien, betændelse i synsnerven, hævelse af øjet,

- hjertheinsufficiens, unormal hjerterytme, perikarditis (betændelse i hjertesækken), betændelse og nedbrydning af muskelvæv og perifere nerver, nyreproblemer,
- sarkoidose (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, smertende og opsvulmede led, hudskader og hævede kirtler).

Meget sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer):

- aplastisk anæmi, slagtilfælde (blodprop i hjernen eller hjerneblødning hændelser), toksisk epidermal nekrolyse/Stevens-Johnsons syndrom/erythema multiforme (et spektrum af udslæt af varierende sværhedsgrad inklusive dødsfald, som kan være forbundet med blister i mund, næse, øjne og andre slimhindemembraner og afstødning af det berørte område af huden).
- Tab af bevidstheden er set i meget sjældne tilfælde ved alfa interferoner, oftest hos ældre patienter behandlet med høje doser.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

- pure red cell aplasia (en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktionen af røde blodlegemer). Dette forårsager svær anæmi, og symptomer på dette vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.
- ansigtslammelse (svækkelse og lammelse i den ene side af ansigtet) og alvorlige allergiske reaktioner såsom angioødem (en allergisk hudsygdom karakteriseret ved afgrænsede hævede pletter, der omfatter huden og dens subkutane lag, slimhinderne og indimellem de indre organer), mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), perikardial effusion (en væskeansamling, der udvikles mellem perikardium (hjertesækken) og selve hjertet), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk tilstand, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmærve), ændring i tungen smag.
- tanker om at true andre på livet.
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne).
- 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 PegIntron.
- reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Hvis du både er inficeret med hiv og får HAART, kan brugen af dette lægemiddel sammen med ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose, leversvigt og bivirkninger i blodet (nedsat antal røde blodlegemer, der transporterer ilt, visse hvide blodlegemer, der bekæmper infektion, samt cellerne, som får blodet til at størkne, kaldet blodplader).

Nedenstående andre bivirkninger (ikke nævnt ovenfor) er forekommet ved kombinationen af dette lægemiddel og ribavirin-kapsler (voksne) hos patienter med samtidig hcv/hiv infektion, der fik HAART.

- svær smerte i mundhulen (tørske),
- ufuldkommen fedtomsætning,
- nedsat antal CD4 lymfocytter,
- nedsat appetit,
- rygsmerter,
- leverbetændelse,
- smerte i lemmer
- og unormale blodprøver (laboratorieværdier).

Bivirkninger hos børn og unge

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos børn og unge:

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- tab af appetit, svimmelhed, hovedpine, opkast, kvalme, mavesmerter,
- hårtab, tør hud, smerter i led og muskler, rødmen ved indsprøjtningssstedet,
- irritabilitet, træthed, utilpashed, smerte, kulderystelser, feber, influenzalignende symptomer, svaghed, nedsat væksthastighed (aldersvarende højde og vægt),
- nedsat antal røde blodlegemer som kan skabe træthed, åndenød, svimmelhed.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- svampeinfektion, almindelig forkølelse, forkølelssår, halsbetændelse (ondt i halsen), bihulebetændelse, øreinfektion, hoste, halssmerter, kuldefølelse, øjensmerter,
- nedsat antal blodkoagulerende celler kaldet blodplader, som kan resultere i at man nemt får blå mærker og spontan blødning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), unormale blodprøver for skjoldbruskkirtelhormon, nedsat skjoldbruskkirtelaktivitet, som kan forårsage træthed, depression, øge din følsomhed mod kulde og andre symptomer,
- ønske om eller forsøg på at skade sig selv, aggressiv opførsel, rastløs uro, vrede, humørforandringer, nervøsitet eller rastløshed, depression, følelse af uro, problemer med at falde i søvn eller at sove igennem, følelsesmæssig ustabil, dårlig søvnkvalitet, træthed, følelse, opmærksomhedsforstyrrelser,
- smagsforandringer, diarré, maveonde, mundsmerter,
- besvimelse, palpitation (dunkende hjertebanken), hurtig hjerterytme, rødmen, næseblod,
- sår i munden, afskalning af læberne og revner i mundvigene, udslæt, rødme i huden, kløe, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væskende læsioner), akne,
- rygsmerter, muskel- og knoglesmerter, smerter i lemmerne, tænder, smerter, udslæt, irritation eller kløe ved indsprøjtningssstedet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld eller vanskelig vandladning, hyppig vandladning, tilstedeværelse af overskud af protein i urinen, smertefuld menstruation,
- kløe i analområdet (børneorm eller spolorm), betændelse af mavesæk og tarm, tandkødsbetændelse, forstørret lever,
- unormal opførsel, følelsesmæssige forandringer, angst, mareridt, rysten, nedsat følsomhed ved berøring, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse, smerte som stråler ud langs en eller flere nerver, dødsighed,
- blødning fra slimhinden i øjenlåg, kløende øjne, øjensmerter, sløret syn, lysfølsomhed,
- lavt blodtryk, bleghed, ubehag i næsen, løbende næse, hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller ubehag,
- rødmen, hævelse, hudsmerter, helvedesild, lysoverfølsomhed af huden, udslæt med hævede plettede læsioner, hudrødsfarvning, afskalning af huden, forkortelse af muskelvæv, muskelsammensætning, ansigtssmerter, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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.

Bemærkning til voksne patienter, der får ordineret kombinationsbehandling med dette lægemiddel plus boceprevir og ribavirin: Læs afsnittet "Bivirkninger" i indlægssedlerne.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Anvend den færdigt blandede opløsning (den opløsning du tilberedte ved at mikse pulveret og væsken i pennen) straks eller inden for 24 timer ved opbevaring i køleskab (2°C - 8°C).

Anvend ikke lægemidlet, hvis du bemærker misfarvning af pulveret, som skal være hvidt. Den tilberedte opløsning skal være klar og farveløs. Må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller hvis der er partikler tilstede. Efter indsprøjtningen af dosis kasseres PegIntron fyldt pen (CLEARCLICK) med en eventuel rest af opløsning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PegIntron indeholder:

- Aktivt stof: Peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 50 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 50 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er blandet som anbefalet.

PegIntron 80 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 80 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 80 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er blandet som anbefalet.

PegIntron 100 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 100 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 100 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er blandet som anbefalet.

PegIntron 120 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 120 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 120 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er blandet som anbefalet.

PegIntron 150 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 150 mikrogram peginterferon alfa-2b målt på proteinbasis.
Hver fyldt pen giver 150 mikrogram/0,5 ml opløsning, når det er blandet som anbefalet.

- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: Dinatriumphosphat; vandfri, natriumdihydrogenphosphatdihydrat; saccharose og polysorbit 80
Solvens: Vand til injektionsvæsker

Indhold og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er et pulver og solvens (opløsningsmiddel) til injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (CLEARCLICK).

Det hvide pulver og det klare og farveløse solvens er begge indeholdt i en to-kammer glascylinder samlet i en enkeltdosis fyldt pen.

PegIntron leveres i forskellige pakningsstørrelser:

- 1 fyldt pen indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 1 kanyle ("Push-on Needle"), 2 renseservietter;
- 4 fyldte penne indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 4 kanyler ("Push-on Needle"), 8 renseservietter;

- 12 fyldte penne indeholdende pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 12 kanyler ("Push-on Needle"), 24 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 92 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
Croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58 48 2010
dpoc_czechslovak@merck.com

 Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

TILLÆG TIL INDLÆGSSEDLEN

Sådan bruger du PegIntron fyldt pen

Følgende vejledning forklarer, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning med den fyldte pen. Læs vejledningen omhyggeligt, og følg den trin for trin. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning. Forsøg ikke at give dig selv en indsprøjtning, før du er sikker på, at du forstår, hvordan du bruger pennen. Hver pen kan kun bruges en gang.

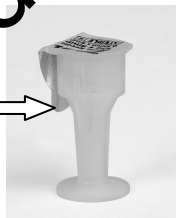
Forberedelse:

- Find en ren, godt belyst, plan overflade, fx et bord.
- Tag den fyldte pen ud af køleskabet. Kontrollér udløbsdatoen, der står på pakningen for at sikre dig, at udløbsdatoen ikke er overskredet. Hvis udløbsdatoen er overskredet, må du ikke bruge pennen.
- Tag den fyldte pen ud af pakningen.
- Læg den fyldte pen på en plan, ren overflade og vent, til den får stuetemperatur (men ikke over 25°C). Dette kan tage op til 20 minutter.
- Vask hænderne grundigt med vand og sæbe. Det er vigtigt, at du holder dit arbejdsområde, hænderne og injektionsstedet rent for at mindske risikoen for infektion.

Pakningen indeholder følgende, som du har brug for:

- en fyldt pen (CLEARCLICK)
- en kanyle ("Push-on Needle")
- 2 renseservietter

"Push-On
Needle"
(kanyle)



Vindue

Nålebeskytter

Penkrop

Doseringsknap

1. Bland medicinen

- Hold den fyldte pen opad, så doseringsknappen vender nedad.
- Drej doseringsknappen til tallet 1 (se figur 1). Du hører et "klik".



Figur 1

- RYST IKKE PENNEN. Vend forsigtigt den fyldte pen på hovedet to gange (se figur 2).



Figur 2

- Kig gennem pennens vindue. Injektionsvæsken skal være klar og farveløs før brug. Der kan være nogle bobler til stede, men det er normalt. Brug ikke injektionsvæsken, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.

2. Sæt kanylen på

- Drej doseringsknappen til tallet 2 (se Figur 3). Du hører et "klik"..



Figur 3

Tør toppen på den fyldte pen med en renseserviet, der hvor kanylen skal sættes på (se Figur 4).



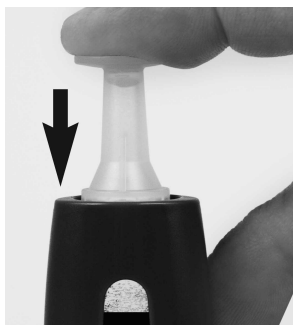
Figur 4

- Fjern den gule papirflig fra kanylehætten, før kanylen ("Push-On Needle") sættes på den fyldte pen (se Figur 5)



Figur 5

- Hold den fyldte pen opad og tryk kanylen lige ned med et fast tryk (se Figur 6). Du kan høre en let lyd, når kanylen trykkes på plads.



Figur 6

- Fjern kanylehætten. Du kan eventuelt se noget væske pible ud fra kanylen (se Figur 7). Dette er normalt.



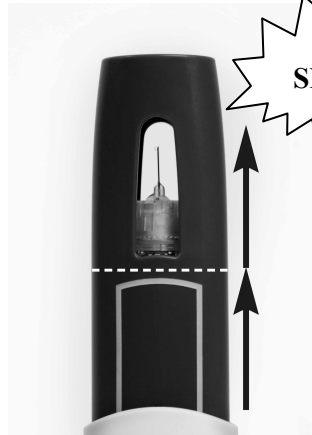
Figur 7

3. Indstil dosis

- Drej doseringsknappen til den foreskrevne dosis (se Figur 8). Du kan eventuelt høre klukkelyde, mens du drejer. Bemærk: Nålebeskyttelsen vil automatisk "SNAP UP", når du drejer doseringsknappen (se Figur 9). Du kan dreje op eller ned til den ønskede dosis for indsprøjtning.



Figur 8



Figur 9

Klar til indsprøjtning

- Vælg et indsprøjtningsssted på maven eller låret. Undgå området omkring navlen og taljen. Hvis du er meget tynd, skal du bruge låret til indsprøjtning. Du bør bruge forskellige steder, hver gang du

skal give dig selv en indsprøjtning. Indsprøjt ikke PegIntron på et område, hvor huden er irriteret, rød, har blå mærker, er betændt, eller har ar, strækmærker eller knuder.

- Rens huden på injektionsstedet med en ny renseserviet, og vent til huden er tør.
- Klem en fold af løs hud sammen i det område, du har rensset til indsprøjtningen.
- Tryk den fyldte pen mod huden som vist i Figur 10. Nålebeskytteren vil automatisk glide tilbage, så kanylen kan indsprøjtte medicinen.
- **Hold den fyldte pen mod huden i 15 sekunder.** Bemærk: Den fyldte pen vil give en klikkende lyd i op til 10 sekunder – afhængigt af din dosis. Yderligere 5 sekunder vil sikre, at hele dosen er indgivet. Bemærk: Når den fyldte pen fjernes fra huden, vil nålebeskytteren falde på plads.



Figur 10: Indsprøjtning i låret

Bortskaffelse af materiale

Den fyldte pen, kanylen og andet materiale fra indsprøjtningen er beregnet til engangsbrug og skal kasseres efter indsprøjtning. Læg på forsvarlig vis den brugte pen sikkert i en lukket beholder. Bed sundhedspersonalet eller apotekspersonalet om en egnet beholder.