

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 1 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Styrkan anger mängden interferon alfa-2a utan hänsyn till pegyleringen.

*Den aktiva substansen, peginterferon alfa-2a, är ett kovalent konjugat av proteinet interferon alfa-2a producerat med rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* och konjugerat med bis-[monometoxipolyetylen glykol].

Styrkan av detta läkemedel ska inte jämföras med styrkan av något annat pegylerat eller icke-peglyerat protein av samma terapeutiska klass. För ytterligare information se avsnitt 5.1.

Hjälpämne med känd effekt: Bensylalkohol (10 mg/1 ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Lösningen är klar och färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B

Vuxna patienter

Pegasys är indicerat för behandling av hepatit-B-e-antigen (HBeAg)-positiv eller HBeAg-negativ kronisk hepatit B (CHB) hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom och påvisad virusreplikation, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad leverinflammation och/eller fibros (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrika patienter från 3 års ålder

Pegasys är indicerat för behandling av HBeAg-positiv CHB hos icke-cirrotiska barn och ungdomar i åldern 3 år och äldre med påvisad virusreplikation och persisterande ALAT-stegring i serum. Vid beslut att påbörja behandling hos barn se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

Kronisk hepatit C

Vuxna patienter

Pegasys är indicerat i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos patienter med kompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

För genotypspecifik aktivitet av hepatit C-virus (HCV), se avsnitt 4.2 och 5.1.

Pediatrika patienter från 5 års ålder

Pegasys i kombination med ribavirin är indicerat för behandling av CHC hos tidigare obehandlade barn och ungdomar från 5 års ålder som är serumpositiva för HCV-RNA.

Vid beslut att initiera behandling hos barn är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning. Reversibiliteten av tillväxthämningen är osäker. Beslut om behandling ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska enbart inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hepatit B eller C.

Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Pegasys. Monoterapi vid hepatit C bör endast övervägas vid fall av kontraindikation för andra läkemedel.

Dosering

Kronisk hepatit B – vuxna patienter

Den rekommenderade doseringen och behandlingstiden för Pegasys vid både HBeAg-positiv och HBeAg-negativ CHB är 180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor. För information om prediktiva värden för behandlingssvar, se avsnitt 5.1.

Kronisk hepatit C

Behandling av tidigare obehandlade vuxna patienter

Den rekommenderade doseringen för Pegasys är 180 mikrogram en gång i veckan givet i kombination med oralt ribavirin eller som monoterapi.

Ribavirindosen som ska användas i kombination med Pegasys redovisas i tabell 1. Ribavirindosen ska ges tillsammans med föda.

Behandlingstid – kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin

Behandlingstiden för kombinationsbehandling med ribavirin vid CHC beror på virusets genotyp. Patienter infekterade med HCV genotyp 1 som har detekterbara nivåer av HCV RNA vid vecka 4, oavsett virusnivåer före behandling, ska erhålla 48 veckors behandling.

Behandling i 24 veckor kan övervägas för patienter infekterade med:

- genotyp 1 med låg virusnivå (low viral load=LVL) ($\leq 800\,000$ IE/ml) före behandlingen, eller
- genotyp 4

som blir HCV RNA-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir HCV RNA-negativa vid vecka 24. Däremot kan risken för återfall vara högre vid en total behandlingsperiod på 24 veckor än vid 48 veckors behandling (se avsnitt 5.1). Hos dessa patienter ska tolerabiliteten för kombinationsbehandling och ytterligare prognostiska faktorer, såsom grad av fibros, beaktas då behandlingstidens längd avgörs. Förkortning av behandlingstiden för patienter med genotyp 1 och hög virusnivå (high viral load=HVL) ($> 800\,000$ IE/ml) före behandling som blir HCV RNA-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir HCV RNA-negativa vid vecka 24 ska övervägas med ännu större försiktighet, eftersom de begränsade data som finns tillgängliga tyder på att detta signifikant kan påverka det kvarstående virologiska svaret negativt.

Patienter infekterade med HCV genotyp 2 eller 3 som har detekterbara nivåer av HCV RNA vid vecka 4, oavsett virusnivåer före behandling, ska erhålla 24 veckors behandling. Behandling i enbart 16 veckor kan övervägas till utvalda patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 med LVL ($\leq 800\,000$ IE/ml) före behandlingen som blir HCV-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir

HCV-negativa vid behandlingsvecka 16. Möjligheten till svar kan minska och risken för återfall är högre vid en total behandlingsperiod på 16 veckor än vid 24 veckors behandling (se avsnitt 5.1). Hos dessa patienter ska tolerabiliteten för kombinationsbehandling och ytterligare kliniska eller prognostiska faktorer, såsom grad av fibros, beaktas då avvikelser från behandlingstidens standardlängd, 24 veckor, avgörs. Förkortning av behandlingstiden för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 med HVL (> 800 000 IE/ml) före behandling som blir HCV-negativa vid behandlingsvecka 4 ska övervägas med ännu större försiktighet, eftersom detta signifikant kan påverka det kvarstående virologiska svaret negativt (se tabell 1).

Tillgängliga data för patienter infekterade med genotyp 5 och 6 är begränsade, och därför rekommenderas kombinationsbehandling med 1 000/1 200 mg ribavirin i 48 veckor.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer för kombinationsbehandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C

Genotyp	Pegasysdos	Ribavirindos	Behandlingstid
Genotyp 1 LVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 veckor eller 48 veckor
Genotyp 1 HVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 veckor
Genotyp 4 med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 veckor eller 48 veckor
Genotyp 1 eller 4 utan RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 veckor
Genotyp 2 eller 3 utan RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 veckor
Genotyp 2 eller 3 LVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 veckor ^(a) eller 24 veckor
Genotyp 2 eller 3 HVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 veckor

*RVR (rapid viral respons)=snabbt virologiskt svar: HCV RNA inte detekterbart vecka 4 och HCV RNA inte detekterbart vecka 24;

**RVR (rapid viral respons)=snabbt virologiskt svar: (HCV RNA-negativ) vecka 4

LVL (low viral load) = ≤ 800 000 IE/ml; HVL (high viral load) = > 800 000 IE/ml

^(a) Det är för närvarande inte klarlagt om en högre dos av ribavirin (t ex 1000/1200 milligram/dag baserat på kroppsvikt) resulterar i högre kvarstående virologiskt svar än dosen 800 milligram/dag, när behandlingstiden förkortas till 16 veckor.

Den ultimata kliniska betydelsen av en förkortad initial behandling på 16 veckor istället för 24 veckor är okänd, detta med hänsyn till behovet av att ombehandla icke svarande patienter och de patienter som får återfall.

Den rekommenderade durationen för Pegasys i monoterapi är 48 veckor.

Tidigare behandlade vuxna patienter

Den rekommenderade dosen av Pegasys i kombination med ribavirin är 180 mikrogram en gång per vecka genom subkutan administrering. För patienter <75 kg ska 1000 milligram ribavirin och för patienter ≥75 kg ska 1200 milligram ribavirin administreras dagligen, oavsett genotyp. Patienter med detekterbart virus i vecka 12 ska avbryta behandlingen. Den rekommenderade totala behandlingstiden är 48 veckor. Om behandling övervägs för patienter infekterade med genotyp 1-virus, som inte svarat på tidigare behandling med peginterferon och ribavirin, är den rekommenderade totala behandlingstiden 72 veckor (se avsnitt 5.1).

Vuxna patienter infekterade med både HIV och HCV

Den rekommenderade doseringen för Pegasys, enbart eller i kombination med ribavirin, är 180 mikrogram subkutant en gång per vecka under 48 veckor. För patienter infekterade med HCV genotyp 1 <75 kg ska 1000 milligram ribavirin och för patienter ≥ 75 kg ska 1200 milligram ribavirin administreras dagligen. Patienter infekterade med HCV genotyper andra än genotyp 1 ska erhålla 800 milligram ribavirin dagligen. En behandlingstid kortare än 48 veckor har inte studerats tillräckligt.

Behandlingstid när Pegasys används i kombination med andra läkemedel

Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Prediktion av vilka patienter som svarar och som inte svarar på Pegasys och ribavirin i kombinationsbehandling – tidigare obehandlade patienter

Tidigt virologiskt svar vid vecka 12, definierat som 2 logaritmers sänkning av virusnivåer eller ej mätbara nivåer av HCV RNA har visats prediktera kvarstående virologiskt svar (se tabell 2 och 13).

Tabell 2: Prediktion av virologiskt svar vecka 12 vid rekommenderad dosering av Pegasys i kombination med ribavirin hos vuxna patienter med kronisk hepatit C

Genotyp	Negativ			Positiv		
	Inget svar vecka 12	Inget kvarstående svar	Predikterbart värde	Svar vecka 12	Kvarstående svar	Predikterbart värde
Genotyp 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 och 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Det negativa predikterbara värdet för kvarstående svar hos patienter som behandlades med Pegasys i monoterapi var 98%.

Liknande negativa predikterbara värden har observerats för patienter infekterade med både HIV och HCV behandlade med Pegasys monoterapi eller i kombination med ribavirin (100% (130/130) respektive 98% (83/85)). Positiva predikterbara värden på 45% (50/110) och 70% (59/84) observerades för genotyp 1 och genotyp 2/3 patienter infekterade med både HIV och HCV som fick kombinationsbehandling.

Prediktion av behandlingssvar och uteblivet behandlingssvar med Pegasys och ribavirin i kombinationsbehandling – tidigare behandlade patienter

Hos patienter som inte svarade på återbehandling under 48 eller 72 veckor, visade det sig att odekterbart HCV RNA i vecka 12 definierat som <50 IE/ml var predikterbart för kvarstående virologiskt svar. Sannolikheten för att inte få ett kvarstående virologiskt svar med dektebart virus i vecka 12 var 96 % (363 av 380) med 48 veckors behandling och 96 % (324 av 339) med 72 veckors behandling. Sannolikheten för att få ett kvarstående virologiskt svar med odekterbart virus i vecka 12 var 35 % (20 av 57) med 48 veckors behandling och 57 % (57 av 100) med 72 veckors behandling.

Dosjustering vid biverkningar hos vuxna patienter

Allmänt

Då dosjustering krävs på grund av måttliga till allvarliga biverkningar (kliniska och/eller laborativa) är en initial dosreduktion till 135 mikrogram vanligen lämplig för vuxna patienter. I vissa fall kan en dosreduktion till 90 mikrogram eller 45 mikrogram vara nödvändig. Dosökning till eller upp mot den tidigare dosen kan övervägas då biverkan har avtagit (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hematologiska (se även tabell 3)

Dosreduktion för vuxna rekommenderas om det absoluta antalet neutrofiler (absolute neutrophil count, ANC) är 500 till <750 celler/mm³. För patienter med ANC <500 celler/mm³ ska behandlingen upphöra tills ANC-värdena åter uppgår till >1000 celler/mm³. Vid återinsättande av behandlingen ska initialt 90 mikrogram Pegasys ges och antalet neutrofiler följas.

Dosreduktion till 90 mikrogram rekommenderas om antalet trombocyter är 25 000 till <50 000 celler/mm³. Behandlingen bör avbrytas om antalet trombocyter minskar till nivåer <25 000 celler/mm³.

Specifika rekommendationer för att hantera anemi hos vuxna som uppkommer vid behandlingen är följande: ribavirindosen ska reduceras till 600 milligram/dag (200 milligram på morgonen och 400 milligram på kvällen) om något av följande gäller: (1) en patient utan signifikant kardiovaskulär sjukdom erhåller en hemoglobinsänkning till <10 g/dl och ≥8,5 g/dl, eller (2) en patient med stabil kardiovaskulär sjukdom erhåller en sänkning i hemoglobin med ≥2 g/dl under en fyraveckorsperiod av behandlingen. Återgång till normal dosering rekommenderas ej. Ribavirinbehandlingen ska avbrytas om något av följande gäller: (1) en patient utan signifikant kardiovaskulär sjukdom erhåller en hemoglobinsänkning till <8,5 g/dl; (2) en patient med stabil kardiovaskulär sjukdom kvarstår på ett hemoglobinvärde <12 g/dl trots 4 veckors behandling med reducerad dos. Om abnormaliteten går tillbaka kan ribavirinbehandlingen återupptas med 600 milligram dagligen och därefter ökas till 800 milligram dagligen efter den behandlande läkarens bedömning. Däremot rekommenderas inte att återgå till den ursprungliga doseringen.

Tabell 3: Dosjustering vid biverkningar hos vuxna patienter (för ytterligare information se ovanstående text)

	Reducera ribavirin till 600 mg	Sätt ut ribavirin	Reducera Pegasys till 135/90/45 mikrogram	Sätt ut Pegasys	Avbryt kombinationen
Absolut antal neutrofiler			500 till <750 celler/mm ³	<500 celler/mm ³	
Antal trombocyter			25 000 till <50 000 celler/mm ³		<25 000 celler/mm ³
Hemoglobin - ingen hjärtsjukdom	<10 g/dl, och ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobin - stabil hjärtsjukdom	Minskar ≥2 g/dl under en 4 veckorsperiod	<12 g/dl trots 4 veckor med reducerad dos			

Om ribavirin inte tolereras ska Pegasys fortsatt ges som monoterapi.

Leverfunktion

Fluktuationer i onormala leverfunktionstester är vanliga för patienter med CHC. Stegningar i ALAT-nivåer över ursprungsvärdet (BL) har observerats hos patienter som behandlas med Pegasys, inklusive patienter med ett virologiskt svar.

I kliniska studier på CHC hos vuxna patienter har enstaka ökningar av ALAT (≥10 x det övre normalvärdet (upper limit of normal ULN) eller ≥2 x BL för patienter med ett ursprungsvärde för ALAT ≥10 x ULN) som gått tillbaka utan dosjustering observerats hos 8 av 451 patienter med kombinationsbehandling. Om ALAT-stegningar är progressiva eller ihållande ska dosen initialt sänkas till 135 mikrogram. Då ALAT-nivåerna ökar progressivt trots dosreduktion eller följs av förhöjt bilirubin eller tecken på dekompenenserad lever ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.4).

För patienter med CHB är tillfälligt förhöjda ALAT-nivåer som ibland överskrider 10 x ULN inte ovanliga, och kan reflektera immunsvaret mot virusinfektionen. Behandlingen ska normalt inte inledas om ALAT är >10 x ULN. Övervägande bör göras att fortsätta behandlingen med en mer frekvent övervakning av leverfunktionen vid tillfälligt förhöjt ALAT. Om Pegasysdosen reduceras eller tillfälligt utsätts kan behandlingen återupptas efter att den tillfälliga förhöjningen har avklingat (se avsnitt 4.4).

Speciella populationer

Äldre personer

Ingen justering av den rekommenderade dosen, 180 mikrogram en gång i veckan, är nödvändig då Pegasysbehandling sätts in till äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. En reducerad dos på 135 mikrogram en gång i veckan rekommenderas hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2). Oavsett startdosen eller graden av njurfunktionsnedsättning ska patienterna övervakas och lämplig reduktion av Pegasysdosen ska göras under behandlingen om biverkningar uppträder.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med kompenserad cirros (dvs Child-Pugh A), har Pegasys visats vara effektivt och säkert. Pegasys har inte utvärderats hos patienter med dekompenenserad cirros (dvs Child-Pugh B eller C eller blödande esofagusvaricer (se avsnitt 4.3).

Child-Pugh-klassificeringen delar in patienterna i grupperna A, B, och C eller ”Mild”, ”Måttlig” eller ”Svår” vilket motsvarar poängen 5-6, 7-9, respektive 10-15.

Modifierad utvärdering

Utvärdering	Grad av abnormalitet	Poäng
Encefalopati	ingen	1
	grad 1-2	2
	grad 3-4*	3
Ascites	ingen	1
	något	2
	måttlig	3
S-Bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(SI enhet = µmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albumin (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*Gradering i enlighet med Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatriska patienter

Pegasys är kontraindicerat hos nyfödda och småbarn upp till 3 års ålder p.g.a. hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter som startar behandling före sin 18-årsdag ska fortsätta med pediatrik dosering genom hela behandlingen.

Doseringen av Pegasys hos pediatrika patienter baseras på kroppsytan (BSA). För att beräkna BSA rekommenderas att Mostellers formel används:

$$\text{Kroppsytan (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}}{3600}\right)}$$

Den rekommenderade behandlingstiden är 48 veckor för patienter med CHB.

Innan behandling av CHB initieras bör persisterande ALAT-stegring i serum ha dokumenterats. Svarefrekvensen var lägre hos patienter med ingen till minimal ökning av ALAT-nivåer vid behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Behandlingstiden med Pegasys i kombination med ribavirin hos pediatrika patienter med CHC beror på virusets genotyp. Patienter infekterade med virusgenotyp 2 eller 3 bör få 24 veckors behandling, medan patienter som är infekterade med annan genotyp än dessa bör få 48 veckors behandling. Patienter som fortfarande har detekterbara nivåer av HCV-RNA efter 24 veckors behandling ska avbryta behandlingen eftersom det är osannolikt att de kommer att kunna få ett kvarstående virologiskt svar med fortsatt behandling.

För barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år med CHB som har en BSA större än 0,54 m² och för barn och ungdomar i åldern 5 till 17 år med CHC som har en BSA större än 0,71 m², visas de rekommenderade doserna av Pegasys i tabell 4.

Tabell 4: Rekommenderad dosering av Pegasys för pediatrika patienter med kronisk hepatit B och kronisk hepatit C

Kroppsytan (BSA) (m ²)		Dos per vecka (mikrogram)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

För pediatrika patienter kan dosjustering göras i upp till tre nivåer i händelse av toxisk påverkan innan uppehåll i eller avbrytande av behandlingen övervägs (se tabell 5).

Tabell 5: Rekommenderad dosjustering av Pegasys hos patienter med kronisk hepatit B eller kronisk hepatit C

Startdos (mikrogram)	Första dosreduktionsnivån (mikrogram)	Andra dosreduktionsnivån (mikrogram)	Tredje dosreduktionsnivån (mikrogram)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Rekommendationer för dosjustering av Pegasys i händelse av toxicitet under behandling av CHB och CHC i den pediatrika populationen presenteras i tabell 6.

Tabell 6: Rekommenderad dosjustering av Pegasys i händelse av toxicitet under behandling av pediatrika patienter med kronisk hepatit B eller C

Toxicitet	Pegasys dosjustering
Neutropeni	500 till <750 celler/mm ³ : Minska omedelbart till första dosreduktionsnivån. 250 till <500 celler/mm ³ : dosuppehåll tills ≥1000 celler/mm ³ , sedan återupptas doseringen vid andra dosreduktionsnivån och kontrolleras. <250 celler/mm ³ (eller neutropen feber): avbryt behandlingen
Trombocytopeni	Trombocyter 25 000 till <50 000 celler/mm ³ : andra dosreduktionsnivån. Trombocyter <25 000 celler/mm ³ : avbryt behandlingen.
Stegrade alaninaminotransferas (ALAT)	Vid persisterande eller ökande nivåer i spannet ≥5 till <10 x ULN, reducera dosen till första dosreduktionsnivån och kontrollera ALAT-nivåer veckovis för att säkerställa att nivåerna är stabila eller minskar. Vid persisterande ALAT-nivåer ≥10 x ULN ska behandlingen avbrytas.

Dosjustering hos pediatrika patienter – kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin

Rekommenderade doser av ribavirin för barn och ungdomar mellan 5 och 17 års ålder med CHC baseras på patientens kroppsvikt, med en måldos på 15 mg/kg/dag, uppdelad på två dagliga doser. För barn och ungdomar från 23 kg visas ett doseringsschema i tabell 7. Patienter och vårdgivare får inte försöka bryta 200 mg-tabletten.

Tabell 7: Ribavirin doseringsrekommendationer för pediatrika patienter med kronisk hepatit C i åldern 5 till 17 år

Kroppsvikt kg	Ribavirin daglig dos (ungefär 15 mg/kg/dag)	Ribavirin antal tabletter
23 – 33	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 1 x 200 mg tablett på kvällen
34 – 46	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
47 – 59	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
60 – 74	1000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter på morgonen 3 x 200 mg tabletter på kvällen
≥75	1200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter på morgonen 3 x 200 mg tabletter på kvällen

Det är viktigt att notera att ribavirin aldrig ska ges som monoterapi. Om inget annat anges ska rekommendationerna för vuxna följas vid handläggning av samtliga övriga biverkningar.

Hos pediatrika patienter ska biverkningar associerade med ribavirin-behandling, exempelvis behandlingsrelaterad anemi, hanteras genom dosreduktion. Dosreduktionsnivåerna återfinns i tabell 8.

Tabell 8: Rekommenderad dosjustering av ribavirin för pediatrika patienter med kronisk hepatit C

Full dos (ungefär 15 mg/kg/dag)	Ett stegs dosjustering (ungefär 7,5 mg/kg/dag)	Antal ribavirin-tabletter
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen. 1 x 200 mg tablett på kvällen
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 1 x 200 mg tablett på kvällen
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen

Erfarenheten av behandling med Pegasys hos pediatrika patienter med CHC i åldern 3 till 5 år, eller hos patienter som tidigare genomgått icke-kurativ behandling av HCV, är begränsad. Det finns inga data för pediatrika patienter infekterade med både HCV och HIV eller med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Pegasys administreras subkutant i buken eller låret. Exponering för Pegasys minskade i studier där Pegasys administrerades i armen (se avsnitt 5.2).

Pegasys är konstruerad för att administreras av patienten eller vårdgivaren. Varje spruta ska endast användas av en person och är avsedd för engångsbruk.

Lämplig utbildning rekommenderas för icke-sjukvårdspersonal som administrerar detta läkemedel. Instruktionerna för användaren som finns i ytterkartongen måste följas noggrant av patienten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot alfa-interferoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Autoimmun hepatit
- Gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenserad levercirros
- Tidigare känd svår hjärtsjukdom, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Patienter infekterade med både HIV och HCV med cirros och en Child-Pugh-poäng ≥ 6 , förutom om detta endast är på grund av indirekt hyperbilirubinemi orsakad av läkemedel som atazanavir och indinavir.
- Kombination med telbivudin (se avsnitt 4.5).
- Nyfödda och småbarn upp till 3 års ålder p.g.a. hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4 för bensylalkohol)
- Pediatrika patienter som har eller tidigare har haft ett allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

4.4 Varningar och försiktighet

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Pegasys och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra så som mordtankar), bipolära sjukdomar, mani, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Samtliga patienter ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om symtom på psykiatriska störningar uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren, och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symtom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Pegasys avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd: Om behandling med Pegasys anses nödvändigt hos patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av Pegasys hos barn och ungdomar med nuvarande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med drogmissbruk: HCV-infekterade patienter med ett samtidigt drogmissbruk (alkohol, cannabis etc.) har en ökad risk för att utveckla psykiatrisk sjukdom eller exacerbation av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms som nödvändig hos dessa patienter ska närvaron av samtidiga psykiatriska sjukdomstillstånd och risken för andra missbruk noggrant utvärderas och hanteras adekvat innan behandling inleds. Om nödvändigt bör ett tvärvetenskapligt synsätt övervägas som inkluderar en psykiatrisk vårdgivare eller missbruksspecialist för att bedöma, behandla och följa patienten. Patienter ska följas noggrant under behandlingen och även efter behandlingen avslutats. Tidig intervention vid återfall eller utveckling av psykiatriska sjukdomar och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under behandling med Pegasys +/- ribavirin på upp till 48 veckor hos patienter från 3 till 17 års ålder var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Den förväntade nyttan av behandlingen ska från fall till fall noga vägas mot de säkerhetsfynd som observerats för barn och ungdomar i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Det är viktigt att beakta att behandling med Pegasys +/- ribavirin medför en tillväxthämning under behandlingen, där osäkerhet råder avseende reversibilitet.

Risken för tillväxthämning ska vägas mot sjukdomstillståndet hos barnet, exempelvis tecken på sjukdomsprogression (i synnerhet fibros), samtidiga sjukdomar som negativt kan påverka sjukdomsprogressionen (som samtidig infektion med HIV), såväl som prognostiska faktorer för tillfredställande behandlingssvar (för HBV-infektion huvudsakligen HBV genotyp och ALAT-nivåer, för HCV-infektion huvudsakligen HCV genotyp och HCV-RNA-nivåer) (se avsnitt 5.1).

Om möjligt bör barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpurten för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data beträffande långtidseffekter på sexuell mognad.

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret på det administrerade läkemedlet tydligt dokumenteras.

Laborrietester före och under behandlingen

Innan behandling med Pegasys inleds rekommenderas provtagning av alla patienter med hematologiska och biokemiska standardanalyser.

Följande värden kan betraktas som ursprungsvärden (baseline) för inledning av behandling:

- Antal trombocyter $\geq 90\ 000$ celler/mm³

- ANC \geq 1 500 celler/mm³
- Adekvat kontrollerad tyroideafunktion (TSH och T4).

Hematologiska analyser ska upprepas efter 2 och 4 veckor, och biokemiska analyser ska utföras efter 4 veckor. Ytterligare analyser ska utföras periodiskt under behandlingen (inklusive glukosmätning).

I kliniska prövningar har Pegasysbehandling förknippats med en minskning i både totalt antal vita blodkroppar (WBC) och ANC, som vanligen började inom de två första veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Efter 8 veckors behandling var progressiv minskning ovanligt. Minskningen i ANC var reversibel vid dosreduktion eller då behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.2), nådde normalvärden efter 8 veckor hos majoriteten av patienterna och återvände till ursprungsnivåerna hos alla patienter efter ungefär 16 veckor.

Pegasysbehandling har förknippats med en minskning i antalet trombocyter, vilka under observationsperioden efter behandlingen återvände till nivåerna före behandlingen (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Anemi (hemoglobin <10 g/dl) har observerats hos upp till 15% av patienterna med CHC i kliniska prövningar med kombinationsbehandling av Pegasys och ribavirin. Frekvensen beror på behandlingstidens längd och ribavirindosen (se avsnitt 4.8). Risken att utveckla anemi är högre hos den kvinnliga populationen.

Försiktighet ska iaktas då Pegasys ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och ribavirin samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av antiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Användningen av Pegasys och rivavirin som kombinationsbehandling hos patienter med CHC som inte lyckats med tidigare behandling har inte studerats adekvat hos patienter som avbrutit tidigare behandling på grund av hematologiska biverkningar. Läkare som överväger behandling av dessa patienter bör noggrant överväga riskerna jämfört med nyttan med återbehandling.

Endokrina systemet

Avvikelser i tyroideafunktionen eller en försämring av tidigare tyroidearubbning har rapporterats vid användning av alfa-interferoner, inklusive Pegasys. Innan behandling med Pegasys påbörjas ska serumnivåerna av TSH och T4 utvärderas. Behandling med Pegasys kan påbörjas eller fortsätta om TSH-nivåerna kan hållas inom normalområdet med farmaceutiska medel. Under pågående behandling med Pegasys ska TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyroideadysfunktion (se avsnitt 4.8). Hypoglykemi, hyperglykemi och diabetes mellitus har observerats för Pegasys (se avsnitt 4.8). Patienter med dessa tillstånd som inte effektivt kan kontrolleras med medicinering ska inte påbörja behandling med Pegasys som monoterapi eller med kombinationen Pegasys/ribavirin. Patienter som utvecklar dessa tillstånd under behandling och inte kan kontrolleras med medicinering ska avbryta behandling med Pegasys eller kombinationen Pegasys/ribavirin.

Kardiovaskulära systemet

Hypertension, supraventrikulära arytmier, kronisk hjärtinsufficiens, bröstsmärta och hjärtinfarkt har associerats med alfa-interferonbehandling, inklusive Pegasys. Det rekommenderas att EKG tas för patienter med tidigare hjärtabnormaliteter innan behandlingen med Pegasys inleds. Om det kardiovaskulära tillståndet försämras ska behandlingen upphöra tillfälligt eller avbrytas. För patienter med kardiovaskulär sjukdom kan anemi kräva dosreduktion eller avbrytande av ribavirinbehandling (se avsnitt 4.2).

Leverfunktion

För patienter som utvecklar tecken på dekompenenserad lever under behandlingen ska Pegasysbehandlingen avbrytas. Ökningar i ALAT-nivåer över ursprungsvärdet har observerats hos patienter som behandlas med Pegasys, inklusive patienter med ett virologiskt svar. Då ALAT-nivåerna ökar progressivt och är kliniskt signifikanta trots dosreduktion, eller följs av en direkt ökning av bilirubin, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid CHB, till skillnad från CHC, är exacerbationer av sjukdomen inte ovanliga under behandling och kännetecknas av övergående och potentiellt signifikanta ökningar av ALAT i serum. I kliniska prövningar med Pegasys i HBV har markanta transaminasstegringar följts av lindrigare förändringar av andra leverfunktionsmått och utan påvisbar dekompenenserad lever. I ungefär hälften av fallen med tillfälligt förhöjda nivåer som överskred 10 gånger ULN reducerades Pegasysdoseringen eller utsattes tillfälligt tills transaminasstegringen klingade av, medan behandlingen fortsatte oförändrad för resten av fallen. Mer frekvent kontroll av leverfunktionen rekommenderades för samtliga fall.

Överkänslighet

Allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) har observerats i sällsynta fall vid behandling med alfainterferon. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart. Övergående hudutslag kräver inte avbrytande av behandlingen.

Autoimmun sjukdom

Utveckling av autoantikroppar och autoimmuna tillstånd har rapporterats under behandling med alfa-interferoner. Patienter predisponerade för att utveckla autoimmuna tillstånd kan ha en ökad risk. Patienter med tecken på eller symtom som tyder på autoimmuna tillstånd ska utvärderas noggrant och nytta-risk förhållandet för kontinuerlig interferonbehandling ska omprövas (se även *Endokrina systemet* i avsnitt 4.4 och 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med CHC som behandlats med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hörseln, meningerna och huden. Vid misstänkt VKH-syndrom ska antiviral behandling avbrytas och kortikosteroid behandling diskuteras (se avsnitt 4.8).

Feber/Infektioner

Då feber kan förknippas med influensaliknande symtom som ofta rapporteras under interferonbehandling, ska andra orsaker till ihållande feber, speciellt allvarliga infektioner (bakterie, virus, svamp) uteslutas, särskilt hos patienter med neutropeni. Allvarliga infektioner (bakterie, virus, svamp) och sepsis har rapporterats vid behandling med alfa-interferoner inklusive Pegasys. Lämplig infektionsbehandling ska inledas omedelbart och avbrytande av behandlingen ska övervägas.

Oftalmologiska förändringar

Retinopati inklusive retinalblödning, bomullsexsudat, papillödem, optisk neuropati och obstruktion i retinal artär eller ven vilket kan resultera i synförlust har rapporterats i sällsynta fall för Pegasys. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning innan behandling inleds. Alla patienter som klagar på försämrad eller förlorad syn ska snabbt genomgå en fullständig ögonundersökning. Vuxna och pediatrika patienter med tidigare konstaterade oftalmologiska sjukdomar (t ex diabetes eller hypertensiv retinopati) ska genomgå regelbundna ögonundersökningar under Pegasysbehandlingen. Pegasysbehandlingen bör avbrytas om patienterna utvecklar nya eller försämringar av oftalmologiska sjukdomar.

Lungförändringar

Pulmonella symtom inkluderande dyspné, lunginfiltrat, pneumoni och pneumonit har rapporterats vid behandling med Pegasys. Vid ihållande eller oförklarade lunginfiltrat eller lungfunktionsnedsättning ska behandlingen avbrytas.

Hud

Användning av alfa-interferoner har associerats med provokation av eller försämrad psoriasis och sarkoidos. Pegasys ska användas med försiktighet hos patienter med psoriasis, och ifall psoriasislesioner uppträder eller förvärras ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Transplantation

Säkerhet och effekt av behandling med Pegasys och ribavirin har inte fastställts hos patienter som genomgått transplantation av lever eller andra organ. Transplantatavstötning av lever och njure har rapporterats med Pegasys, ensamt eller i kombination med ribavirin.

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med behandlingen mot HCV, för att vara uppmärksam på och hantera biverkningar specifika för varje produkt och potentiella överlappande biverkningar för Pegasys med eller utan ribavirin. I studie NR15961 där patienterna samtidigt behandlades med stavudin och interferon, med eller utan ribavirin, var incidensen av pankreatit och/eller mjölksyraacidosis 3 % (12/398).

Patienter som samtidigt är infekterade med HIV och erhåller antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk att utveckla mjölksyraacidosis. Försiktighet ska därför iakttas då Pegasys och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumén för ribavirin).

Dubbelinfekterade patienter med avancerad cirros som behandlas med HAART kan också ha en ökad risk för leverdekompensation och möjlig död om de behandlas med ribavirin i kombination med interferoner inklusive Pegasys. Ursprungliga variabler för dubbelinfekterade cirrotiska patienter som kan vara förknippade med leverdekompensation innefattar: ökat serumbilirubin, minskat hemoglobin, ökat alkaliskt fosfatase eller minskat antal trombocyter, och behandling med didanosin (ddI).

Samtidig behandling med ribavirin och zidovudin rekommenderas inte på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5)

Under behandling ska dubbelinfekterade patienter följas noggrant avseende tecken på och symtom av dekompenserad lever (inkluderande ascites, encefalopati, variceral blödning, nedsatt hepatisk syntetisk funktion t.ex. Child-Pugh-poäng 7 eller högre). Child-Pugh-poängen kan påverkas av behandlingsrelaterade faktorer (d.v.s. indirekt hyperbilirubinemi, minskat albumin) och är inte nödvändigtvis beroende av leverdekompensation. Behandling med Pegasys ska omedelbart avbrytas hos patienter med leverdekompensation.

För patienter infekterade med både HIV och HCV finns begränsade data avseende effekt och säkerhet tillgängliga för patienter med antal CD4-celler under 200 celler/ μ l. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av patienter med låga CD4-tal.

Dentala och parodontala problem

Dentala och parodontala problem, vilket kan leda till tandlossning, har rapporterats hos patienter som fått Pegasys i kombinationsbehandling med ribavirin. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig effekt på tänderna och munnens slemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen Pegasys och ribavirin. Patienter ska borsta sina tänder noggrant två gånger om dagen och ha regelbundna tandläkarundersökningar. Vidare kan vissa patienter kräkas. Om detta inträffar ska de rådaskämmas att noggrant skölja munnen efteråt.

Användning av peginterferon som långtidsbehandling i monoterapi (ej godkänd användning)

I en randomiserad, kontrollerad amerikansk studie (HALT-C) studerades 3,5 års behandling med Pegasys 90 mikrogram/vecka i monoterapi på HCV patienter med varierande grad av fibros som inte svarat på behandlingen. Ingen signifikant reduktion av hastigheten för fibrosprogression eller relaterade kliniska händelser observerades.

Hjälpämnen

Pegasys innehåller bensylalkohol. Får inte ges till prematura barn eller nyfödda. Kan orsaka toxiska reaktioner och anafylaktoida reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Pegasys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, d.v.s. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har enbart utförts på vuxna.

Administrering av Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan under 4 veckor till friska män visade ingen effekt på de farmakokinetiska profilerna för mefenytoin, dapson, debrisoquin eller tolbutamid, vilket tyder på att Pegasys inte har någon effekt på metaboliska aktiviteten *in vivo* av cytokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 och 2D6 isoenzymer.

I samma studie observerades en 25%-ig ökning i AUC för teofyllin (markör för cytokrom P450 1A2 aktivitet) vilket visar att Pegasys är en hämmare av cytokrom P450 1A2 aktiviteten. Serumkoncentrationen av teofyllin bör följas och lämpliga dosjusteringar av teofyllin bör göras hos patienter med samtidigt intag av teofyllin och Pegasys. Interaktionen mellan teofyllin och Pegasys förväntas vara störst efter mer än fyra veckors behandling med Pegasys.

Patienter enbart infekterade med HCV och patienter enbart infekterade med HBV

I en farmakokinetisk studie där 24 patienter med HCV samtidigt fick metadon i underhållsbehandling (mediandos 95 mg; intervall 30 mg till 150 mg), förknippades behandling med Pegasys 180 mikrogram s.c. en gång i veckan i 4 veckor med medelnivåer av metadon som var 10% till 15% högre än vid studiestart. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd, men inte desto mindre ska patienter följas upp avseende tecken och symtom på metadontoxicitet. Särskilt hos patienter med höga doser av metadon ska risken för QTc-förlängning övervägas.

Ribavirin kan, genom sin hämmande effekt på inosin monofosfat dehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulation av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats med azatioprin. Användandet av peginterferon alfa-2a och ribavirin samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att administrera ribavirin samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienterna under samtidigt användande av azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Resultat från farmakokinetiska delstudier av pivotala fas III studier visade ingen farmakokinetisk interaktion för lamivudin på Pegasys hos patienter med HBV eller för Pegasys och ribavirin hos patienter med HCV.

En klinisk prövning för patienter med HBV, som undersökte kombinationen av telbivudin 600 mg dagligen med pegylerat interferon alfa-2a 180 mikrogram en gång i veckan med subkutan administrering, indikerar att kombinationen är förenad med en ökad risk för utveckling av perifer neuropati. Mekanismen bakom dessa händelser är inte känd. Följaktligen kan kombinationsbehandling med telbivudin och andra interferoner (pegylerade eller standardinterferoner) medföra en utökad risk. Dessutom är inte nyttan av kombinationen med telbivudin och interferon alfa (pegylerat eller standardinterferon) fastställt för närvarande. Kombinationen av Pegasys med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Inga tydliga tecken på läkemedelsinteraktioner observerades hos 47 patienter infekterade med både HIV och HCV som fullföljde en 12 veckors farmakokinetisk substudie för att undersöka effekten av ribavirin på den intracellulära fosforyleringen av vissa nukleosidanaloger (lamivudin och zidovudin

eller stavudin). På grund av hög variabilitet var dock konfidensintervallen ganska vida. Exponeringen av ribavirin i plasma verkade inte påverkas av samtidig administrering av nukleosidanaloger (NRTI).

Samtidig administrering av ribavirin och didanosin rekommenderas inte. Exponeringen av didanosin eller dess aktiva metabolit (dideoxiadenosin 5'-trifosfat) ökar *in vitro* då didanosin ges tillsammans med ribavirin. Rapporter om dödlig leversvikt liksom perifer neuropati, pankreatit och symtomatisk hyperlaktatemi/mjölksyraacidosis har rapporterats vid användning av ribavirin.

Förvärrad anemi på grund av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen vid HIV-behandling även om den exakta mekanismen kvarstår att klarläggas. Samtidig användning av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att ersätta zidovudin i en antiretroviral kombinationsbehandling om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med en tidigare anamnes av zidovudininducerad anemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data tillgängliga från behandling av gravida kvinnor med peginterferon alfa-2a. Djurstudier med interferon alfa-2a har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3) och risken för människa är inte känd. Pegasys får enbart användas under graviditet om den möjliga nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt huruvida peginterferon alfa-2a/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos det ammande barnet bör amningen avbrytas innan behandlingen inleds.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data avseende effekt av peginterferon alfa-2a på fertilitet hos kvinnor. Förlängning av menstruationscykeln har setts med peginterferon alfa-2a hos honapor (se avsnitt 5.3).

Användning tillsammans med ribavirin

Ribavirin har visat sig ha signifikant teratogen och/eller embryocidal potential hos alla djurarter som har undersökts. Ribavirinbehandling är kontraindicerat hos gravida kvinnor. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller partner till manliga patienter som tar Pegasys i kombination med ribavirin. Fertila kvinnliga patienter måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Se produktresumén för ribavirin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pegasys har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter med yrsel, förvirring, sömnhet eller utmattning bör uppmanas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kronisk hepatit B hos vuxna patienter

I kliniska prövningar med 48 veckors behandling och 24 veckors uppföljning var säkerhetsprofilen för Pegasys likvärdig vid behandling av CHB och CHC. Med undantag av feber var frekvensen av

majoriteten av rapporterade biverkningar påtagligt lägre vid CHB-behandling med Pegasys som monoterapi jämfört med CHC-patienter behandlade med Pegasys i monoterapi (se tabell 9). Biverkningar upplevdes av 88% procent av de Pegasysbehandlade patienterna jämfört med 53% av patienterna i jämförelsegruppen som fick lamivudin, medan 6% av Pegasysbehandlade och 4% av lamivudinbehandlade patienter upplevde allvarliga biverkningar under studierna. Biverkningar eller avvikande laboratorievärden medförde att 5% av patienterna avbröt Pegasysbehandlingen, medan <1% av patienterna avbröt lamivudinbehandlingen av dessa skäl. Andelen patienter som hade cirros och som avbröt behandlingen motsvarade den andel i den totala populationen som avbröt behandlingen i respektive behandlingsgrupp.

Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Frekvensen och svårighetsgraden av de vanligaste rapporterade biverkningarna med Pegasys är likartad med de som rapporterats med interferon alfa-2a (se tabell 9). De mest frekvent rapporterade biverkningarna av Pegasys 180 mikrogram var vanligen milda till måttliga i svårighetsgrad och var hanterbara utan att behöva ändra doseringen eller avbryta behandlingen.

Kronisk hepatit C hos patienter som inte svarat på tidigare behandling

Totalt sett, var säkerhetsprofilen för Pegasys i kombination med ribavirin hos patienter som tidigare inte svarat på behandling jämförbar med den för tidigare obehandlade patienter. I en klinisk studie med patienter som tidigare inte svarat på behandling med pegylerat interferon alfa-2b/ribavirin, där patienterna fick behandling i antingen 48 eller 72 veckor var frekvensen av avbruten behandling på grund av biverkningar eller onormala laboratorievärden av Pegasysbehandling i kombination med ribavirin 6% respektive 7% i behandlingsgrupperna på 48 veckor och 12% respektive 13% i behandlingsgrupperna på 72 veckor. På motsvarande sätt var frekvensen högre, för avbruten behandling med Pegasys och ribavirin, i behandlingsgrupperna på 72 veckor (13% och 15%) än i behandlingsgrupperna på 48 veckor (6% och 6%) för patienter med cirros eller förstadium till cirros. Patienter som avbröt tidigare behandling med pegylerat interferon alfa-2b/ribavirin på grund av hematologisk toxicitet var exkluderade från att ingå i denna studie.

I en annan klinisk studie, med non-responderpatienter, som hade avancerad fibros eller cirros (Ishak score 3 till 6) och trombocytvärden innan behandling så lågt som 50 000 celler/mm³, behandlades patienterna i 48 veckor. Onormala hematologiska laboratorievärden observerades under de första 20 veckorna av studien inklusive anemi (26% av patienterna hade en hemoglobinnivå på <10 g/dl), neutropeni (30% hade ett ANC <750 celler/mm³), och trombocytopeni (13% hade en trombocytnivå <50 000 celler/mm³) (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C och samtidig HIV-infektion

För patienter infekterade med både HIV och HCV var de kliniska biverkningsprofilerna som rapporterades för Pegasys, ensamt eller i kombination med ribavirin, jämförbar med de som observerades hos patienter enbart infekterade med HCV. För patienter med både HIV och HCV som får Pegasys och ribavirin som kombinationsbehandling har andra biverkningar rapporterats hos ≥1% till ≤2% av patienterna: hyperlaktatemi/mjölksyraacidosis, influensa, pneumoni, känslomässig labilitet, apati, tinnitus, faryngolaryngeal smärta, keilit, förvärvad lipodystrofi och kromaturi. Pegasysbehandlingen var associerad med minskat antal CD4+celler inom de första 4 veckorna utan en reduktion av procentandelen CD4+celler. Minskningen av antal CD4+celler var reversibel vid dosreduktion eller avbruten behandling. Användningen av Pegasys hade ingen märkbar negativ påverkan på kontrollen av HIV-viremin under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga för dubbelinfekterade patienter med antal CD4+celler < 200/μl.

Tabell över biverkningar

Tabell 9 sammanfattar rapporterade biverkningar med Pegasys i monoterapi hos vuxna patienter med CHB eller CHC och med Pegasys i kombinationsbehandling med ribavirin för patienter med CHC. Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar grupperas efter frekvens enligt följande: mycket

vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). För spontanrapporterade biverkningar efter godkännandet är frekvensen okänd (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 9: Biverkningar rapporterade vid behandling med Pegasys i monoterapi för CHB eller CHC eller i kombination med ribavirin för patienter med CHC i kliniska prövningar och efter godkännandet

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Bronkit, övre luftvägsinfektion, candidainfektion i munnen, herpes simplex, svamp-, virus- och bakterieinfektioner	Pneumoni, hudinfektion,	Endokardit, extern otit		Sepsis
Benigna och maligna neoplasier			Levertumör			
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, anemi, lymfadenopati		Pancytopeni	Aplastisk anemi	Ren erythrocyt-aplasi
Immunsystemet			Sarkoidos, tyreoidit	Anafylaxi, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit	Idiopatisk eller trombotisk trombocytopeni purpura	Transplantatavstötning av lever och njure, Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom
Endokrina systemet		Hypotyroidism, hypertyroidism	Diabetes	Diabetes-ketoacidosis		
Metabolism och nutrition	Anorexi		Dehydrering			
Psykiska störningar	Depression*, ångest, insomni*	Aggression, humörförändringar, känslomässiga störningar, nervositet, sänkt libido	Självmodstankar, hallucinationer	Självmord, psykotisk störning		Mani, bipolära sjukdomar, mordtankar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel*, koncentrations-svårigheter	Synkope, migrän, minnesförsämring, svaghet, hypestesi, hyperestesi, parestesier, tremor, smakförändring, mardrömmar, somnolens	Perifer neuropati	Koma, konvulsioner, ansiktsförslamning		Cerebral ischemi
Ögon		Dimsyn, ögonsmärta, ögoninflammation, xeroftalmi	Retinal blödning	Optisk neuropati, papillödem, retinal kärlförändring, retinopati, kornealsår	Synförlust	Allvarlig näthinneavlossning

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan		Vertigo, öronsmärta	Hörselnedsättning			
Hjärtat		Takykardi, perifer ödem, palpitationer		Hjärtinfarkt, kronisk hjärtinsufficiens, kardiomyopati, angina, arrytmier, förmaksflimmer, perikardit, supraventrikulär takykardi		
Blodkärl		Blodvallning	Hypertension	Cerebral blödning, vaskulit		Perifer ischemi
Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum	Dyspné, hosta	Ansträngningsutlöst dyspné, epistaxis, nasofaryngit, täppta bihålor, nästäppa, rinit, halsont	Väsande andning	Interstitiell pneumoni inkluderande dödlig utgång, lungemboli		Pulmonell arteriell hypertoni [§]
Magtarmkanalen	Diarré*, illamående*, buksmärta*	Kräkningar, dyspepsi, dysfagi, munsår, gingival blödning, glossit, stomatit, flatulens, muntorrhet	Gastrointestinal blödning	Peptiskt sår, pankreatit		Ischemisk kolit, pigmentering av tunga
Lever och gallvägar			Nedsatt leverfunktion	Leversvikt, kolangit, fettlever		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, dermatit, klåda, torr hud	Psoriasis, urtikaria, eksem, utslag, ökad svettning, hudsjukdomar, fotosensitivitetsreaktion, nattliga svettningar			Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erythema multiforme	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi	Ryggsmärta, artrit, muskelsvaghet, bensmärta, nacksmärta, muskuloskeletala smärta, muskelkramper		Myosit		Rabdomyolys
Njuror och urinvägar				Njurinsufficiens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens				
Allmänna symtom och/eller fynd vid administrationsstället	Feber, stelhet*, smärta*, asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället*, irritabilitet*	Bröstmärta, influensaliknande symtom, sjukdomskänsla, letargi, blodvallningar, törst				

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Viktminskning				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Överdoser		

* Dessa biverkningar var vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos patienter med kronisk hepatit B som behandlades med Pegasys i monoterapi

§ Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros).

Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Laboratorievärden

Pegasysbehandling associerades med onormala laboratorievärden; ALAT ökning, bilirubinökning, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypokalcemi, hypofosfatemi), hyperglykemi, hypoglykemi och förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4). Vid både behandling med Pegasys i monoterapi och vid kombinationsbehandling med ribavirin, fick upp till 2% av patienterna ökning av ALAT-nivåerna som ledde till en modifiering av dosen eller avbrytande av behandlingen.

Pegasysbehandling var associerad med sänkningar i hematologiska värden (leukopeni, neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni och hemoglobin), vilka dock vanligen förbättrades genom dosjusteringar, och återgick till nivån före behandling inom 4-8 veckor efter att behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Måttlig (ANC: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) och svår (ANC: $<0,5 \times 10^9/l$) neutropeni observerades hos 24% (216/887) respektive 5% (41/887) av patienterna som behandlades med Pegasys 180 mikrogram och ribavirin 1 000/1 200 milligram i 48 veckor.

Anti-interferonantikroppar

1-5% av patienterna som behandlades med Pegasys utvecklade neutraliserande anti-interferonantikroppar. I likhet med andra interferoner sågs en högre incidens av neutraliserande antikroppar vid CHB. Däremot var detta inte för någon av sjukdomarna korrelerat till avsaknad av terapeutiskt svar.

Tyroidea funktion

Behandling med Pegasys förknippades med kliniskt signifikanta förändringar i laboratorievärden för tyroidea, vilket krävde kliniska åtgärder (se avsnitt 4.4). Frekvensen som observerades hos patienterna som erhöll Pegasys/ribavirin (4,9%) (NV15801) är likartad med de som observerats för andra interferoner.

Laboratorievärden för patienter infekterade med både HIV och HCV

Trots att hematologisk toxicitet med neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter infekterade med både HIV och HCV, kunde majoriteten hanteras med dosmodifiering och användning av tillväxtfaktorer, och för tidigt avbrytande av behandlingen krävdes sällan. Minskning av ANC-nivåer under 500 celler/mm^3 observerades hos 13% och 11% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling. Minskning av trombocyter under $50\,000 \text{ celler/mm}^3$ observerades hos 10% och 8% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling. Anemi (hemoglobin $<10 \text{ g/dl}$) rapporterades hos 7% och 14% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling.

Pediatrika patienter

Kronisk hepatit B

I en klinisk studie (YV25718) med 111 pediatrika patienter (3 till 17 års ålder) behandlade med Pegasys i 48 veckor var säkerhetsprofilen överensstämmande med den som setts vid behandling av vuxna med CHB och pediatrika patienter med CHC.

I studie YV25718 var den genomsnittliga förändringen från ursprungsnivåerna i längd och vikt för åldersnormerade standardavvikelser vid behandlingsvecka 48 -0,07 respektive -0,21 (n=108 respektive n=106) för patienter behandlade med Pegasys, jämfört med -0,01 och -0,08 (n=47 vardera) hos obehandlade patienter. Vid vecka 48 av Pegasys-behandlingen observerades en minskning av patienternas längd- och viktpercentiler med mer än 15 percentiler i relation till den normativa tillväxtkurvan hos 6% av patienter för längdpercentiler och 11% av patienterna för viktpercentiler. Motsvarande värden i den obehandlade gruppen var 2% för längdpercentiler och 9% för viktpercentiler. Inga data gällande långtidsuppföljning efter behandlingsslut finns tillgängliga för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C

I en klinisk studie med 114 pediatrika patienter (5 till 17 års ålder) behandlade med Pegasys ensamt eller i kombination med ribavirin (se avsnitt 5.1) var dosjustering nödvändig för ungefär en tredjedel av patienterna, vanligast p.g.a. neutropeni och anemi. Generellt var den säkerhetsprofil som observerades hos pediatrika patienter överensstämmande med den som setts hos vuxna. I den pediatrika studien var de mest vanligt förekommande biverkningarna influensaliknande symtom (91%), huvudvärk (64%), gastrointestinala besvär (56%), och reaktioner på injektionsstället (45%) hos patienter som behandlats med kombinationsterapi i upp till 48 veckor med Pegasys och ribavirin. En fullständig lista över biverkningar som rapporterats i denna behandlingsgrupp (n=55) redovisas i tabell 10. Sju patienter som fick kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin i 48 veckor avbröt behandlingen av säkerhetsskäl (depression, psykiatriska symtom, övergående blindhet, exsudat i näthinnan, hyperglykemi, diabetes mellitus typ 1 och anemi). De flesta biverkningar som rapporterades i studien var lindriga eller måttliga i allvarlighetsgrad. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 2 patienter i behandlingsgruppen med Pegasys och ribavirin i kombination (hyperglykemi ocholecystektomi).

Tillväxthämning observerades hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.4). Pediatrika patienter behandlade med Pegasys och ribavirin i kombinationsterapi uppvisade en försenad vikt- och längdökning efter 48 veckors behandling jämfört med vid studiestart. Patienternas vikt- och längdpercentiler av normalpopulationen minskade under behandlingen. Vid slutet av 2-årsuppföljningen efter avslutad behandling hade de flesta patienterna återgått till sin normativa tillväxtkurva för vikt- och längdpercentiler (medelviktpercentiler var 64 % vid studiestart och 60% 2 år efter behandlingsslut; medellängdpercentiler var 54% vid studiestart och 56% 2 år efter behandlingsslut). Vid behandlingens slut hade 43% av patienterna en minskning av viktpercentilen med 15 percentiler eller mer och 25% (13 av 53) hade en minskning av längdpercentilen med 15 percentiler eller mer i relation till den normativa tillväxtkurvan. Två år efter behandlingsslut kvarstod 16% (6 av 38) av patienterna på 15 percentiler eller mer under sin viktkurva vid studiestart och 11% (4 av 38) kvarstod på 15 percentiler eller mer under sin längdkurva vid studiestart.

55% (21 av 38) av deltagarna som fullföljde originalstudien deltog i långtidsuppföljningen i upp till 6 år efter att behandlingen avslutats. Studien visade att tillväxtåterhämtningen 2 år efter behandlingsslut bibehölls till 6 år efter behandlingsslut. Några få deltagare som var mer än 15 percentiler under sin längdkurva 2 år efter behandlingsslut återvände antingen till vid studiestart jämförbara längdpercentiler eller så identifierades en icke behandlingsrelaterad orsaksfaktor. Tillgängliga data är inte tillräckligt omfattande för att dra slutsatsen att tillväxthämning vid exponering för Pegasys alltid är reversibel.

Tabell 10: Biverkningar rapporterade hos pediatrika patienter infekterade med HCV som behandlats med Pegasys och ribavirin i studie NV17424

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Infektiös mononukleos, streptokockfaryngit, influensa, viral gastroenterit, candidainfektion, gastroenterit, tandabscess, hordeolum, urinvägsinfektion, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet		Anemi
Immunsystemet		Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hyperglykemi, typ 1 diabetes mellitus
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Depression, orolighet, hallucinationer, onormalt beteende, aggression, ilska, uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, uppmärksamhetsstörning, migrän
Ögon		Övergående blindhet, näthinneexsudat, synnedsättning, ögonirritation, ögonsmärta, ögonklåda
Öron och balansorgan		Öronsmärta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, epistaxis
Magtarmkanalen	Gastrointestinala störningar	Smärta i övre delen av buken, stomatit, illamående, aftös stomatit, orala sjukdomar
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda, alopeci	Ansiktssvullnad, läkemedelsutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta	Ryggsmärta, smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar		Dysuri, inkontinens, urinvägssjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vaginal flytning
Allmänna symtom och/eller fynd vid administrationsstället	Influensaliknande symtom, reaktion på injektionsstället, irritabilitet, trötthet	Pyrexia, hematoma vid injektionsstället, smärta
Undersökningar		Abnorm psykiatrisk utvärdering
Kirurgiska och medicinska åtgärder		Tandutdragning, kolecystektomi
Sociala förhållanden		Utbildningsproblem

Laboratorievärden

Minskning av hemoglobin, neutrofiler, trombocyter eller förhöjt ALAT kan kräva dosreduktion eller permanent avslut av behandlingen (se avsnitt 4.2). De flesta laboratorieavvikelser som noterades under den kliniska studien återvände kort efter behandlingsavslut till samma nivåer som vid studiestart.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats innefattande två injektioner på efterföljande dagar (i stället för veckovisa intervall) upp till dagliga injektioner under 1 vecka (dvs 1260 mikrogram/vecka). Ingen av dessa patienter erhöll ovanliga, allvarliga eller behandlingsbegränsande biverkningar. Veckodoser på

upp till 540 och 630 mikrogram har givits i kliniska studier av njurcellscancer respektive kronisk myeloisk leukemi. Dosbegränsande toxicitet var trötthet, förhöjda leverenzymmer, neutropeni och trombocytopeni, vilket är förenligt med interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod: L03A B11

Verkningsmekanism

Pegylerat interferon alfa-2a (Pegasys) är framställt genom konjugering av interferon alfa-2a med PEG-reagens (bis-monometoxipolyetylen glykol). Pegasys har samma karakteristiska antivirala och antiproliferativa aktivitet *in vitro* som interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a är konjugerat med bis-[monometoxipolyetylen glykol] med en substitutionsgrad av en mol polymer/mol protein. Medelmolekylvikten är ungefär 60 000, av vilket proteindelen består av cirka 20 000.

Farmakodynamiska effekter

HCV RNA-nivåer avklingar bifasiskt hos patienter med hepatit C som behandlats med 180 mikrogram Pegasys. Den första fasen inträffar inom 24-36 timmar efter den första dosen av Pegasys och följs av den andra fasen som pågår de påföljande 4-16 veckorna hos patienter som får ett kvarstående svar. Ribavirin har ingen signifikant effekt på den initiala virala kinetiken under de första 4 till 6 veckorna hos patienter som behandlas med kombinationen av ribavirin och pegylerat interferon alfa-2a eller interferon alfa.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk hepatit B

Prediktion av svar

En metaanalys på patientnivå av 9 kliniska studier med Pegasys (n=1 423) på CHB HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter visade att HBsAg- och HBV DNA-nivåer vid behandlingsvecka 12 är prediktiva för slutligt behandlingsresultat vid vecka 24 efter avslutad behandling för vissa genotyper. Verksamma karakteristika för dessa biomarkörer visas i tabell 11. Ingen ensam biomarkör med en cut-off kan identifieras för att optimera alla verksamma karakteristika (negativt prediktivt värde [NPV], sensitivitet, specificitet) och praktiska egenskaper (enkelhet, bekvämlighet). Övervägande av tidigt behandlingsavslut bör utvärderas inom ramen för en specifik klinisk situation.

För HBeAg-positiva patienter med HBV genotyp B- och C-infektion är HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 8 log₁₀ IE/ml vid vecka 12 efter behandlingsstart associerat med hög sannolikhet för misslyckande att nå HBeAg-serokonversion och HBV-DNA <2 000 IE/ml vid vecka 24 efter avslutad behandling (NPV > 90%). För HBV genotyp A och D var subgruppens storlek otillräcklig för att analyseras.

För HBeAg-negativa patienter med HBV genotyp D-infektion är HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml vid vecka 12 efter behandlingsstart associerat med hög sannolikhet för misslyckande att nå HBV-DNA <2 000 IE/ml och normalisering av ALAT vid vecka 24 efter avslutad behandling. För HBV genotyp A var subgruppens storlek otillräcklig för att analyseras. Inga biomarkörer kan identifieras med godtagbar prestanda för HBeAg-negativa patienter med HBV genotyp B- eller C-infektion.

Andra publicerade biomarkörer under behandling som är prediktiva för det slutliga resultatet av Pegasys-behandling kan övervägas.

Tabell 11: Prestanda för enskilda biomarkörer vid behandlingsvecka 12 hos CHB HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter enligt genotyp

Genotyp	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Specificitet
HBeAg-positiv^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativ^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6.5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negativt prediktivt värde. Sensitivitet = % av samtliga patienter som svarar på behandling som inte uppfyller kriterierna för behandlingsstopp. Specificitet = % av samtliga patienter som inte svarar på behandling som uppfyller kriterierna för behandlingsstopp

(a) Behandlings svar för HBeAg-positiva patienter var definierat som HBeAg-serokonversion (definierad som förlust av HBeAg och förekomst av anti-HBe) + HBV DNA <2 000 IU/ml vid 6 månader efter avslutad behandling och behandlingssvar för HBeAg-negativa patienter var definierat som HBV DNA < 2 000 IE/ml + ALAT normalisering 6 månader efter avslutad behandling.

Alla kliniska prövningar inkluderade patienter med CHB som hade aktiv virusreplikation uppmätt med HBV DNA, förhöjda ALAT-nivåer och leverbiopsi förenlig med kronisk hepatit. I studie WV16240 inkluderades patienter som var positiva för HBeAg, medan studie WV16241 inkluderade patienter som var negativa för HBeAg och positiva för anti-HBe. I båda studierna var behandlingstiden 48 veckor med en behandlingfri uppföljning på 24 veckor. I båda studierna jämfördes Pegasys plus placebo med Pegasys plus lamivudin respektive enbart lamivudin. Inga patienter som var infekterade med både HBV och HIV inkluderades i dessa kliniska prövningar.

Svarsfrekvensen efter uppföljningsperioden för de båda studierna presenteras i tabell 12. I studie WV16240 var de primära effektmåten HBeAg-serokonversion och HBV-DNA under 10⁵ kopior/ml. I studie WV16241 var de primära effektmåten normalisering av ALAT och HBV-DNA under 2 x 10⁴ kopior/ml. HBV DNA analyserades med COBAS AMPLICOR HBVTM MONITOR (detektionsgräns 200 kopior/ml).

Totalt hade 283/1351 (21%) av patienterna framskriden fibros eller cirros och 85/1351 (6 %) hade cirros. Det var ingen skillnad i behandlingssvar mellan dessa patienter och patienter utan framskriden fibros eller cirros.

Tabell 12: Serologiskt, virologiskt och biokemiskt svar vid CHB

	HBeAg positiv studie WV16240			HBeAg negativ / anti-HBe positiv studie WV16241		
Svarsparameter	Pegasys 180 mikrogram & placebo (n=271)	Pegasys 180 mikrogram & lamivudin 100 mg (n=271)	lamivudin 100 mg (n=272)	Pegasys 180 mikrogram & placebo (n=177)	Pegasys 180 mikrogram & lamivudin 100 mg (n=179)	lamivudin 100 mg (n=181)
HBeAg serokonversion	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA svar*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT normalisering	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg serokonversion	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* För HBeAg-positiva patienter: HBV DNA < 10⁵ kopior/ml

For HBeAg-negativa/anti-HBe-positiva patienter: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopior/ml

p-värde (vs. lamivudin) ≤ 0,01 (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologiskt svar var jämförbart i de tre behandlingsgrupperna i varje studie; däremot hade patienter, som uppvisade ett kvarstående svar 24 veckor efter avslutad behandling, signifikant större sannolikhet att även uppvisa histologisk förbättring.

Alla patienter som fullföljde fas III-studierna hade möjlighet att ingå i en långtidsuppföljningsstudie (WV16866). Bland patienterna från studie WV 16240 som fick Pegasys som enda läkemedel och ingick i långtidsuppföljningsstudien var behandlingssvaret för kvarstående HBeAg-serokonversion 12 månader efter avslutad behandling 48% (73/153). Hos patienter som fick Pegasys som enda läkemedel i studie WV16241 var behandlingssvaret för HBV DNA 42% (41/97) och för normalisering av ALAT 59% (58/99) 12 månader efter avslutad behandling.

Kronisk hepatit C

Prediktion av svar

Se avsnitt 4.2, i tabell 2.

Dosrespons i monoterapi

Vid en direkt jämförelse med 90 mikrogram gav 180 mikrogramsdosen ett bättre kvarstående virologiskt svar hos patienter med cirros, men i en studie med icke-cirrotiska patienter erhöles mycket likartade resultat med doserna 135 mikrogram och 180 mikrogram.

Bekräftande kliniska prövningar hos vuxna patienter som inte tidigare behandlats

Alla kliniska prövningar inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med interferon och som hade CHC som bekräftats genom mätbara nivåer av serum HCV RNA, förhöjda nivåer av ALAT (med undantag av studie NR16071) och en leverbiopsi som visade en kronisk hepatit. Studie NV 15495 inkluderade specifikt patienter med en histologisk diagnos för cirros (cirka 80%) eller övergång till cirros (cirka 20%). Enbart patienter som var infekterade med både HCV och HIV inkluderades i studie NR15961 (se tabell 21). Dessa patienter hade stabil HIV-infektion och medelvärdet för antal CD4 T-celler var ungefär 500 celler/μl.

Se tabell 13, 14, 15 och 21 för behandlingsregim, behandlingsduration och studieresultat för patienter som enbart var infekterade med HCV respektive patienter som var infekterade med både HIV och HCV. Virologiskt svar definierades som ej detekterbart HCV RNA mätt med COBAS AMPLICOR™

HCV Test, version 2.0 (detektionsgräns 100 kopior/ml är ekvivalent med 50 Internationella enheter/ml) och kvarstående svar som ett negativt prov cirka 6 månader efter avslutad behandling.

Tabell 13: Virologiskt svar hos patienter med CHC

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinationsbehandling		
	med och utan cirros		cirros		med och utan cirros		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram (n=701) 48 veckor	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE (n=478) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram (n=87) 48 veckor	Interferon alfa-2a 3 MIE (n=88) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg (n=436) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg (n=453) 48 veckor	Interferon alfa-2b 3 MIE & ribavirin 1000/1200 mg (n=444) 48 veckor
Svar vid behandlingens slut	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Totalt kvarstående svar	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% konfidensintervall för skillnaden: 11% till 33%

** 95% konfidensintervall för skillnaden: 3% till 16%

p-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

p-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Det virologiska svaret för patienter enbart infekterade med HCV behandlade med Pegasys och ribavirin i kombination i relation till genotyp och virusnivåer före behandling och i relation till genotyp, virusnivå före behandling och snabbt virologiskt svar vid vecka 4 sammanfattas i tabell 14 och tabell 15. Resultaten från studie NV15942 ger underlag för att rekommendera att behandlingen ska baseras på genotyp, virusnivå före behandlingen samt virologiskt svar vid vecka 4 (se tabell 1, 14 och 15).

Skillnaden mellan behandlingsregimerna påverkades i allmänhet inte av frånvaro/närvaro av cirros, och därför är behandlingsrekommendationerna för genotyp 1, 2 och 3 oberoende av denna parameter.

Tabell 14: Kvarstående virologiskt svar, baserat på genotyp och virusnivåer före behandlingen, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter med CHC

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

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 veckor vs. Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg, 48 veckor: Odds Ratio (95% konfidensintervall) = 1,52 (1,07 till 2,17), P-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 veckor vs. Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 veckor: Odds Ratio (95% konfidensintervall) = 2,12 (1,30 till 3,46), P-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

Möjligheten att förkorta behandlingstiden till 24 veckor för patienter med genotyp 1 och 4 undersöktes baserat på kvarstående och snabbt virologiskt svar vilket observerades hos patienter med snabbt virologiskt svar vid vecka 4 i studierna NV15942 och ML17131 (se tabell 15).

Tabell 15: Kvarstående virologiskt svar, baserat på snabbt virologiskt svar vid vecka 4 för patienter med genotyp 1 och 4, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter med CHC

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor
Genotyp 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Låga virusnivåer	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Höga virusnivåer	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotyp 1 utan RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Låga virusnivåer	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Höga virusnivåer	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 utan RVR	(3/6)	(4/6)	-

Låga virusnivåer (LVL) = $\leq 800\ 000$ IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = $> 800\ 000$ IE/ml

RVR (rapid viral response) = snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4 och odetekterbart HCV RNA vecka 24

Begränsade data indikerade att förkortning av behandlingstiden till 24 veckor kan vara förknippat med en högre risk för återfall (se tabell 16).

Tabell 16: Återfall av virologiskt svar vid behandlingens slut för populationen med snabbt virologiskt svar

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor
Genotyp 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Låga virusnivåer	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Höga virusnivåer	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Möjligheten att förkorta behandlingstiden till 16 veckor för patienter med genotyp 2 eller 3 undersöktes baserat på ett kvarstående virologiskt svar observerat hos patienter med snabbt virologiskt svar vid vecka 4 i studie NV17317 (se tabell 17).

I studie NV17317 hos patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 gavs alla patienter behandling med Pegasys 180 mikrogram subkutant en gång i veckan och ribavirin 800 milligram och randomiserades till behandling i antingen 16 eller 24 veckor. Behandling i 16 veckor resulterade i lägre kvarstående virologiskt svar (65%) än behandling i 24 veckor (76%) ($p < 0,0001$).

Det kvarstående virologiska svaret som erhöles med 16 veckors behandling och med 24 veckors behandling undersöktes också i en retrospektiv subgruppsanalys med patienter som var HCV RNA-negativa vid vecka 4 och hade LVL före behandlingen (se tabell 17).

Tabell 17: Kvarstående virologiskt svar baserat på snabbt virologiskt svar vid vecka 4 för genotyp 2 eller 3 efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter infekterade med CHC

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 16 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 24 veckor	Behandlingsskillnad 95% KI	p värde
Genotyp 2 eller 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	P<0,0001
Genotyp 2 eller 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	P=0,0006
Låga virusnivåer	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	P=0,11
Höga virusnivåer	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	P=0,002

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml
RVR (rapid viral respons) = snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4

Det är för närvarande inte klarlagt om en högre dos av ribavirin (t ex 1000/1200 milligram/dag baserat på kroppsvikt) resulterar i högre kvarstående virologiskt svar än dosen 800 milligram/dag, när behandlingstiden förkortas till 16 veckor.

Data indikerar att en förkortning av behandlingen till 16 veckor är associerad med en högre risk för återfall (se tabell 18).

Tabell 18: Återfall av virologiskt svar vid behandlingens slut för patienter med genotyp 2 eller 3 med snabbt virologiskt svar

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 16 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 24 veckor	Behandlingsskillnad [95% KI]	p värde
Genotyp 2 eller 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Låga virusnivåer	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Höga virusnivåer	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml
RVR (rapid viral respons) = snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4

Pegasys uppvisade också bättre effekt jämfört med interferon alfa-2a avseende histologiskt svar vilket innefattar patienter med cirros och/eller dubbelinfektion med HIV och HCV.

Kronisk hepatit C hos vuxna patienter som inte svarat på tidigare behandling

I studie MV17150 randomiserades patienter, non-responders, som inte svarat på tidigare behandling med pegylerat interferon alfa-2b plus ribavirin till fyra olika behandlingar:

- Pegasys 360 mikrogram/vecka i 12 veckor, följt av 180 mikrogram/vecka i ytterligare 60 veckor
- Pegasys 360 mikrogram/vecka i 12 veckor följt av 180 mikrogram/vecka i ytterligare 36 veckor
- Pegasys 180 mikrogram/vecka i 72 veckor
- Pegasys 180 mikrogram/vecka i 48 veckor

Alla patienter fick ribavirin (1000 eller 1200 milligram/dag) i kombination med Pegasys. Alla behandlingsgrupper hade 24 veckor behandlingsfri uppföljning.

Multipel regression och poolade gruppanalyser som utvärderar betydelsen av behandlingstiden och användandet av induktionsdosering identifierade klart behandlingstid i 72 veckor som den primära faktorn för att uppnå ett kvarstående virologiskt svar. Skillnader i kvarstående virologiskt svar (SVR) baserade på behandlingstid, demografi och de bästa behandlingssvaren av föregående behandling visas i tabell 19.

Tabell 19: Virologiskt svar (VR) i vecka 12 och kvarstående virologiskt svar (SVR) hos patienter med virologiskt svar i vecka 12 efter behandling med Pegasys och ribavirin som kombinationsbehandling hos patienter som inte svarat på behandling med peginterferon alfa-2b tillsammans med ribavirin

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 72 eller 48 veckor (N = 942) Patienter med VR i vecka 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 72 veckor (N = 473) SVR hos patienter med VR i vecka 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 48 veckor (N = 469) SVR hos patienter med VR i vecka 12^b (N = 57)
Totalt	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Låga virusnivåer	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Höga virusnivåer	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotyp 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Låga virusnivåer	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Höga virusnivåer	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotyp 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Låga virusnivåer	(2/5)	—	(1/2)
Höga virusnivåer	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrosstatus			
Cirros	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Cirrosfri	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Bästa behandlingssvar under föregående behandling			
≥2log ₁₀ minskning i HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ minskning i HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Bästa behandlingssvar saknas	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Höga virusnivåer = > 800 000 IE/ml, låga virusnivåer = ≤ 800 000 IE/ml.

a Patienter som fick odetekterbart HCV RNA (< 50 IE/ml) i vecka 12 antogs ha ett virologiskt svar i vecka 12.

Patienter som saknade HCV RNA-resultat i vecka 12 har uteslutits från analysen.

b Patienter som hade odetekterbart virus i vecka 12 men som saknade HCV RNA-resultat i slutet av uppföljningen ansågs inte ha svarat på behandlingen.

Patienter med CHC och avancerad fibros eller cirros som inte hade svarat på tidigare behandling med interferon alfa eller pegylerat interferon alfa i monoterapi eller som kombinationsbehandling med ribavirin behandlades i HALT-C studien med Pegasys 180 mikrogram/vecka och ribavirin 1000/1200 milligram dagligen. Patienter med odetekterbara nivåer av HCV RNA efter 20 veckors behandling kvarstod på Pegasys plus ribavirin som kombinationsbehandling i totalt 48 veckor och följdes sedan upp i 24 veckor efter behandlingens slut. Sannolikheten för kvarstående virologiskt svar varierade beroende på den föregående behandlingen, se tabell 20.

Tabell 20: Kvarstående virologiskt svar i HALT-C av föregående behandling hos patienter som inte svarat på behandling

	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 milligram 48 veckor
Tidigare behandling	
Interferon	27% (70/255)
Pegylerat interferon	34% (13/38)
Interferon plus ribavirin	13% (90/692)
Pegylerat interferon plus ribavirin	11% (7/61)

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Det virologiska svaret för patienter infekterade med både HIV och HCV och behandlade med Pegasys i monoterapi och med Pegasys och ribavirin i kombination, i relation till genotyp och virusnivåer före behandling, sammanfattas i tabell 21.

Tabell 21: Kvarstående virologiskt svar, baserat på genotyp och virusnivåer före behandling, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter infekterade med både HIV och HCV

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

Låga virusnivåer (LVL) = $\leq 800\ 000$ IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = $> 800\ 000$ IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIE & ribavirin 800 mg: Odds Ratio (95% KI) = 5,40 (3,42 till 8,54), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram:

Odds Ratio (95% KI) = 2,89 (1,93 to 4,32), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95% KI) = 0,53 (0,33 to 0,85), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

En uppföljande studie (NV18209) hos patienter dubbelinfekterade med HCV genotyp 1 och HIV jämförde behandling med Pegasys 180 mikrogram/vecka med antingen ribavirin 800 milligram eller 1000 milligram (< 75 kg)/1200 milligram (≥ 75 kg) dagligen i 48 veckor. Studien var inte dimensionerad för att utvärdera effekten. Säkerhetsprofilerna i båda ribavirin-grupperna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen av kombinationsbehandling med Pegasys plus ribavirin och visade inte på några relevanta skillnader, undantaget en lindrig ökning av anemi i armen med den högre dosen ribavirin.

HCV-patienter med normalt ALAT

I studie NR16071 randomiserades HCV-patienter med normalt ALAT till behandling med Pegasys 180 mikrogram/vecka och ribavirin 800 milligram/dag i antingen 24 eller 48 veckor följt av en behandlingsfri uppföljningsperiod på 24 veckor eller till ingen behandling alls i 72 veckor. Det kvarstående virologiska svaret (SVR) som rapporterades i behandlingsarmarna i denna studie liknade de motsvarande behandlingsarmarna i studie NV15942.

Pediatrik population

Kronisk hepatit B

Studie YV25718 utfördes hos tidigare obehandlade pediatrika patienter i 3 till 17 års ålder (51% <12 år) med HBeAg-positiv CHB och ALAT > ULN men < 10 x ULN i två blodtester tagna ≥ 14 dagar isär under 6 månader före den första dosen av studieläkemedel. Patienter med cirros deltog inte i denna studie. Totalt 151 patienter utan avancerad fibros var randomiserade 2:1 till Pegasys (grupp A, n=101) eller obehandlad kontroll (grupp B, n=50). Patienter med avancerad fibros behandlades med Pegasys (grupp C, n=10). Patienter i grupp A och C (n=111) behandlades med Pegasys en gång i veckan i 48 veckor enligt BSA-kategorier, och patienter i grupp B observerades under en period av 48 veckor (huvudsakliga observationsperioden). Patienter i grupp B hade valet att byta till behandling med Pegasys efter den huvudsakliga observationsperioden vecka 48. Samtliga patienter följdes upp under 24 veckor efter behandlingsslut (grupp A och C), eller efter den huvudsakliga observationsperioden (grupp B). Efter uppföljningsbesöket vecka 24 följdes patienter från grupp A, B och C under 5 år efter avslutad behandling. Svansfrekvensen i grupperna A och B vid uppföljningen vecka 24 presenteras i tabell 22. Effektsvar för Pegasys-behandling i grupp C var jämförbar med den som sågs i grupp A. För pediatrika patienter har effekt inte fastställts för HBV-genotyper andra än genotyper A-D.

Tabell 22: Serologiskt, virologiskt och biokemiskt svar hos pediatrika patienter med kronisk hepatit B

	Grupp A (Pegasys- behandling) (n=101)	Grupp B** Obehandlade (n=50)	Odds Ratio (95% KI)	p-värde
HBeAg serokonversion	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT normalisering	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg serokonversion	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Förlust av HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Jämförbart med effektmått för HBV DNA < 10⁵ kopior/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IE/ml) = HBV-DNA (kopior/ml) / 5,26

** Patienter som bytt till Pegasys-behandling efter den huvudsakliga observationsperioden och före uppföljningen vecka 24 räknades som non-responders.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifierad av genotyp (A vs. non-A) och ALAT ursprungsvärde (< 5 x ULN och ≥ 5 x ULN)

² Fisher's Exact Test

Svansfrekvensen för HBeAG serokonversion var lägre hos patienter med HBV genotyp D, även hos patienter med ingen till minimal ökning i ALAT-nivåer före behandling (se tabell 23).

Tabell 23: HBeAg serokonversion (%) per HBV genotyp och ALAT-nivåer vid behandlingsstart

	Grupp A (Pegasys-behandling) (n=101)	Grupp B** obehandlade (n=50)	Odds Ratio (95% KI)
HBV genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1.0 (0,04,78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1, 101,2)
Övriga	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xULN - <1.5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1.5xULN - <2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8.6 (1,1, 383,0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1.2 (0,06, 20,7)
>=10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* En subgrupp av patienter med genotyp D hade en högre andel ALAT före behandling < 1,5x ULN (13/31) jämfört med övriga genotypsgrupper (16/70).

** Patienter som bytte till Pegasys-behandling efter den huvudsakliga observationsperioden och före uppföljningen vecka 24 räknades som non-responders.

Explorativa analyser baserade på begränsade data visar att pediatrika patienter med större nedgång i HBV-DNA vid behandlingsvecka 12 var mer benägna att uppnå HBeAg serokonversion vid 24 veckors uppföljning (tabell 24).

Tabell 24: HBeAg serokonversion (%) i relation till nedgång i HBV-DNA-nivåer till vecka 12 av behandling med Pegasys, pediatrika patienter

	HBeAg serokonversions- frekvens	HBV-DNA (IE/ml) nedgång före behandlingsstart till behandlingsvecka 12		
		<1 log ₁₀ nedgång	1 - <2 log ₁₀ nedgång	≥2 log ₁₀ nedgång
Alla genotyper (n=101)				
Patienter som svarar på behandling	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp-A (n=9)				
Patienter som svarar på behandling	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp-B (n=21)				
Patienter som svarar på behandling	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp-C (n=34)				
Patienter som svarar på behandling	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp-D (n=31)				
Patienter som svarar på behandling	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronisk hepatit C

I den prövarinitierade CHIPS-studien (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) behandlades 65 barn och ungdomar (6-18 år) med kronisk HCV-infektion, med Pegasys 100 mikrogram/m² subkutant en gång i veckan och ribavirin 15 mg/kg/dag i 24 veckor (genotyp 2 och 3) eller 48 veckor (övriga genotyper). Preliminära och begränsade säkerhetsdata visade ingen klar avvikelse från den kända säkerhetsprofilen av kombinationen hos vuxna med kronisk HCV-infektion. Det är viktigt att påpeka att inga rapporter sågs avseende den potentiella påverkan på tillväxten. Effekteresultaten liknade dem som har rapporterats hos vuxna.

I studien NV17424 (PEDS-C) erhöll tidigare obehandlade patienter från 5 till 17 års ålder (55% <12 år gamla), med kompenserad CHC och detekterbar HCV RNA, behandling med Pegasys 180 mikrogram x kroppsytta/1,73 m² en gång i veckan i 48 veckor, med eller utan ribavirin 15 mg/kg/dag. Samtliga patienter följdes upp i 24 veckor efter avslutad behandling. Totalt fick 55 patienter initial kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin av vilka 51% var av kvinnligt kön, 82% var kaukasier och 82% var infekterade med HCV genotyp 1. Studiens effekteresultat för dessa patienter sammanfattas i tabell 25.

Tabell 25: Kvarstående virologiskt svar i studien NV17424

	Pegasys 180 mikrogram x kroppsytta/ 1,73 m² + ribavirin 15 mg/kg (n=55)*
Alla HCV genotyper**	29 (53%)
HCV genotyp 1	21/45 (47%)
HCV genotyp 2 och 3	8/10 (80%)

*Dessa utfall avser odetekterbara HCV RNA definierade som HCV RNA mindre än 50 IE/ml vid 24 veckor efter behandling mätt med AMPLICOR HCV test v2.

**Den planerade behandlingstiden var 48 veckor oavsett genotyp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en enstaka subkutan injektion av Pegasys 180 mikrogram hos friska individer är serumkoncentrationen av peginterferon alfa-2a mätbar inom tre till sex timmar. Inom 24 timmar har cirka 80% av maximala serumkoncentrationen nåtts. Absorptionen av Pegasys är fördröjd, med maximala serumkoncentrationer erhållna 72 till 96 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten av Pegasys är 84% och liknar den som ses med interferon alfa-2a.

Distribution

Peginterferon alfa-2a återfinns huvudsakligen i blodet och i extracellulära vätskan vilket ses på distributionsvolymen vid steady-state (V_d) som är 6 till 14 liter i människa efter intravenös administrering. Från massbalans studier, vävnadsdistribution och helkroppsaautoradioluminografi hos råtta ses att peginterferon alfa-2a distribueras till lever, njure och benmärg förutom att det är högkoncentrerat i blod.

Metabolism

Metabolismen av Pegasys är inte fullständigt karakteriserad, men studier hos råtta indikerar att njurarna är ett dominerande organ för utsöndring av radioaktivt märkt material.

Eliminering

Hos människa är systemiskt clearance för peginterferon alfa-2a ungefär 100 gånger lägre än för naturligt interferon alfa-2a. Efter intravenös administrering är den terminala halveringstiden för peginterferon alfa-2a hos friska försökspersoner ungefär 60 till 80 timmar, jämfört med tre till fyra

timmar för standardinterferon. Den terminala halveringstiden efter subkutan administrering hos patienter är längre med ett medelvärde på 160 timmar (84 till 353 timmar). Den terminala halveringstiden reflekterar förmodligen inte enbart eliminationsfasen av substansen, utan kan även reflektera den fördröjda absorptionen av Pegasys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponering av Pegasys ökar dosproportionellt hos friska individer och hos patienter med kronisk hepatit B eller C vid dosering en gång per vecka.

Hos patienter med CHB eller CHC ackumuleras serumkoncentrationerna av peginterferon alfa-2a två till tre gånger efter sex till åtta veckors behandling vid dosering en gång per vecka, jämfört med koncentrationerna efter en enstaka dos. Det sker ingen ytterligare ackumulering efter åtta veckors behandling vid dosering en gång per vecka. Förhållandet mellan högsta och lägsta värde (peak to trough ratio) efter 48 veckors behandling är ungefär 1,5 till 2. Serumkoncentrationerna av peginterferon alfa-2a bibehålls under en hel vecka (168 timmar).

Patienter med nedsatt njurfunktion

En klinisk prövning utvärderade 50 patienter med kronisk hepatit C med måttligt (kreatininclearance 30 till 50 ml/min) eller gravt (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, eller patienter med terminal njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) där kronisk hemodialys var nödvändig. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan visade en liknande exponering av peginterferon alfa-2a som patienter med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan visade en 60 % högre exponering av peginterferon alfa-2a än patienter med normal njurfunktion. En lägre dos på 135 mikrogram Pegasys en gång i veckan rekommenderas därför till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hos 13 patienter med ESRD där kronisk hemodialys var nödvändigt, resulterade behandling med Pegasys 135 mikrogram en gång i veckan till en 34 % lägre exponering av peginterferon alfa-2a än hos patienter med normal njurfunktion. Dock har flera oberoende studier visat att en dos på 135 mikrogram är säker, effektiv och väl tolererad hos patienter med ESRD (se avsnitt 4.2).

Kön

Farmakokinetiken för Pegasys efter en enstaka subkutan injektion var jämförbar mellan friska kvinnor och män.

Pediatrik population

Pegasys farmakokinetik har karakteriserats hos pediatrika patienter med CHB (YV25718) och hos pediatrika patienter med CHC (NR16141) med användning av populationsfarmakokinetik. I båda studierna var Pegasys orala clearance och orala distributionsvolym linjärt relaterade till kroppsstorlek, dvs. antingen kroppsytan (NR16141) eller kroppsvikt (YV25718).

Från studien YV25718 deltog totalt 31 pediatrika patienter i åldern 3 till 17 år med CHB i den farmakokinetiska substudien och fick Pegasys doserat enligt kategori kroppsytan. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen var den genomsnittliga exponeringen (AUC) under doseringsintervallen för varje kategori kroppsytan jämförbar med den som observerades hos vuxna som fick doseringen 180 mikrogram.

Från studie NR16141 fick 14 barn i åldern 2 till 8 år med CHC Pegasys i monoterapi, i dosen 180 mikrogram x barnets kroppsytan/1,73 m². Den PK-modell som utvecklades på basen av denna studie visar en linjär relation mellan kroppsytan och oralt clearance i det studerade åldersintervallet. Ju mindre kroppsytan barnet har, desto lägre clearance av läkemedlet och desto högre resulterande exponering. Genomsnittlig exponering (AUC) under doseringsintervallen predikteras att bli 25% till 70% högre än vad som observerats hos vuxna som får 180 mikrogram fast dosering.

Äldre personer

Hos individer äldre än 62 år var absorptionen av Pegasys efter en enstaka subkutan injektion på 180 mikrogram mer långsam men fortfarande med depåkaraktär jämfört med unga friska

försökspersoner (t_{\max} 115 timmar hos personer äldre än 62 år jämfört med 82 timmar, hos yngre personer). AUC ökade något hos personer över 62 år (1663 jämfört med 1295 ng*timme/ml) medan maxkoncentrationerna (9,1 jämfört med 10,3 ng/ml) var jämförbara hos äldre respektive unga. Baserat på exponering, farmakodynamiskt svar och tolerabilitet behövs ingen lägre dos av Pegasys till äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Pegasys var jämförbar hos friska försökspersoner och patienter med hepatit B eller C. Cirrotiska (Child-Pugh grad A) och icke-cirrotiska patienter uppvisade jämförbara exponeringar och farmakokinetiska profiler.

Administreringsställe

Subkutan administrering av Pegasys ska begränsas till buken och låret, eftersom absorptionsgraden baserat på AUC var cirka 20% till 30% högre vid injektion i buken och låret. Exponeringen av Pegasys minskade i studier där Pegasys administrerades i armen jämfört med vid administrering i buken och låret.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska toxicitetsstudier med Pegasys begränsas av att interferoner är speciesspecifika. Akuta och kroniska toxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor, och fynden som observerades hos djuren som fått peginterferon alfa-2a var av likartad natur som hos de som fått interferon alfa-2a.

Reproduktionstoxicitetsstudier har inte utförts med Pegasys. I likhet med andra alfainterferoner observerades en förlängning av menstruationscykeln, efter administrering av peginterferon alfa-2a, hos honapor. Behandling med interferon alfa-2a resulterade i en statistiskt signifikant ökning i abortframkallande aktivitet i rhesusapa. Trots att inga teratogena effekter sågs vid födsel av den fullgångna avkomman, kan biverkningar hos människa inte uteslutas.

Pegasys plus ribavirin

Då Pegasys gavs i kombination med ribavirin sågs inga effekter hos apor som inte tidigare setts med någon av de aktiva substanserna var för sig. Den huvudsakliga behandlingsrelaterade förändringen var reversibel mild till måttlig anemi, där svårighetsgraden var större än vad som erhöles med någon av de aktiva substanserna var för sig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Polysorbat 80
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning
4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska (typ I glas) med propp (butylgummi). Tillhandahålls i förpackningar om 1 eller 4 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionslösningen är enbart avsedd för engångsbruk. Kontrollera den före administrering med avseende på partiklar och missfärgning.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning
EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 20 juni 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 20 juni 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 90 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 135 mikrogram peginterferon alfa-2a*

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*

Styrkan anger mängden interferon alfa-2a utan hänsyn till pegyleringen.

*Den aktiva substansen, peginterferon alfa-2a, är ett kovalent konjugat av proteinet interferon alfa-2a producerat med rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* och konjugerat med bis-[monometoxipolyetylen glykol].

Styrkan av detta läkemedel ska inte jämföras med styrkan av något annat pegylerat eller icke-pegylerat protein av samma terapeutiska klass. För ytterligare information se avsnitt 5.1.

Hjälpämne med känd effekt: Bensylalkohol (10 mg/1 ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Lösningen är klar och färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk hepatit B

Vuxna patienter

Pegasys är indicerat för behandling av hepatit-B-e-antigen (HBeAg)-positiv eller HBeAg-negativ kronisk hepatit B (CHB) hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom och påvisad virusreplikation, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad leverinflammation och/eller fibros (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrika patienter från 3 års ålder

Pegasys är indicerat för behandling av HBeAg-positiv CHB hos icke-cirrotiska barn och ungdomar i åldern 3 år och äldre med påvisad virusreplikation och persisterande ALAT-stegring i serum. Vid beslut att påbörja behandling hos barn se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

Kronisk hepatit C

Vuxna patienter

Pegasys är indicerat i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos patienter med kompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

För genotypspecifik aktivitet av hepatit C-virus (HCV), se avsnitt 4.2 och 5.1.

Pediatrika patienter från 5 års ålder

Pegasys i kombination med ribavirin är indicerat för behandling av CHC hos tidigare obehandlade barn och ungdomar från 5 års ålder som är serumpositiva för HCV-RNA.

Vid beslut att initiera behandling hos barn är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning. Reversibiliteten av tillväxthämningen är osäker. Beslut om behandling ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska enbart inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hepatit B eller C.

Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Monoterapi vid hepatit C bör endast övervägas vid fall av kontraindikation för andra läkemedel.

Dosering

Kronisk hepatit B – vuxna patienter

Den rekommenderade doseringen och behandlingstiden för Pegasys vid både HBeAg-positiv och HBeAg-negativ CHB är 180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor. För information om prediktiva värden för behandlingssvar, se avsnitt 5.1.

Kronisk hepatit C

Behandling av tidigare obehandlade vuxna patienter

Den rekommenderade doseringen för Pegasys är 180 mikrogram en gång i veckan givet i kombination med oralt ribavirin eller som monoterapi.

Ribavirindosen som ska användas i kombination med Pegasys redovisas i tabell 1.

Ribavirindosen ska ges tillsammans med föda.

Behandlingstid – kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin

Behandlingstiden för kombinationsbehandling med ribavirin vid CHC beror på virusets genotyp. Patienter infekterade med HCV genotyp 1 som har detekterbara nivåer av HCV RNA vid vecka 4, oavsett virusnivåer före behandling, ska erhålla 48 veckors behandling.

Behandling i 24 veckor kan övervägas för patienter infekterade med:

- genotyp 1 med låg virusnivå (low viral load=LVL) ($\leq 800\,000$ IE/ml) före behandlingen, eller
- genotyp 4

som blir HCV RNA-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir HCV RNA-negativa vid vecka 24.

Däremot kan risken för återfall vara högre vid en total behandlingsperiod på 24 veckor än vid 48 veckors behandling (se avsnitt 5.1). Hos dessa patienter ska tolerabiliteten för kombinationsbehandling och ytterligare prognostiska faktorer, såsom grad av fibros, beaktas då behandlingstidens längd avgörs.

Förkortning av behandlingstiden för patienter med genotyp 1 och hög virusnivå (high viral load=HVL) (> 800 000 IE/ml) före behandling som blir HCV RNA-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir HCV RNA-negativa vid vecka 24 ska övervägas med ännu större försiktighet, eftersom de begränsade data som finns tillgängliga tyder på att detta signifikant kan påverka det kvarstående virologiska svaret negativt.

Patienter infekterade med HCV genotyp 2 eller 3 som har detekterbara nivåer av HCV RNA vid vecka 4, oavsett virusnivåer före behandling, ska erhålla 24 veckors behandling. Behandling i enbart 16 veckor kan övervägas till utvalda patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 med LVL ($\leq 800\,000$ IE/ml) före behandlingen som blir HCV-negativa vid behandlingsvecka 4 och förblir HCV-negativa vid behandlingsvecka 16. Möjligheten till svar kan minska och risken för återfall är högre vid en total behandlingsperiod på 16 veckor än vid 24 veckors behandling (se avsnitt 5.1). Hos dessa patienter ska tolerabiliteten för kombinationsbehandling och ytterligare kliniska eller prognostiska faktorer, såsom grad av fibros, beaktas då avvikelser från behandlingstidens standardlängd, 24 veckor, avgörs. Förkortning av behandlingstiden för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 med HVL (> 800 000 IE/ml) före behandling som blir HCV-negativa vid behandlingsvecka 4 ska övervägas med ännu större försiktighet, eftersom detta signifikant kan påverka det kvarstående virologiska svaret negativt (se tabell 1).

Tillgängliga data för patienter infekterade med genotyp 5 och 6 är begränsade, och därför rekommenderas kombinationsbehandling med 1 000/1 200 mg ribavirin i 48 veckor.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer för kombinationsbehandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C

Genotyp	Pegasysdos	Ribavirindos	Behandlingstid
Genotyp 1 LVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 veckor eller 48 veckor
Genotyp 1 HVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 veckor
Genotyp 4 med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 veckor eller 48 veckor
Genotyp 1 eller 4 utan RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 veckor
Genotyp 2 eller 3 utan RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 veckor
Genotyp 2 eller 3 LVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 veckor ^(a) eller 24 veckor
Genotyp 2 eller 3 HVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 veckor

*RVR (rapid viral respons)=snabbt virologiskt svar: HCV RNA inte detekterbart vecka 4 och HCV RNA inte detekterbart vecka 24;

**RVR (rapid viral respons)=snabbt virologiskt svar: (HCV RNA-negativ) vecka 4

LVL (low viral load) = $\leq 800\,000$ IE/ml; HVL (high viral load) = $> 800\,000$ IE/ml

^(a) Det är för närvarande inte klarlagt om en högre dos av ribavirin (t ex 1000/1200 milligram/dag baserat på kroppsvikt) resulterar i högre kvarstående virologiskt svar än dosen 800 milligram/dag, när behandlingstiden förkortas till 16 veckor.

Den ultimata kliniska betydelsen av en förkortad initial behandling på 16 veckor istället för 24 veckor är okänd, detta med hänsyn till behovet av att ombehandla icke svarande patienter och de patienter som får återfall.

Den rekommenderade durationen för Pegasys i monoterapi är 48 veckor.

Tidigare behandlade vuxna patienter

Den rekommenderade dosen av Pegasys i kombination med ribavirin är 180 mikrogram en gång per vecka genom subkutan administrering. För patienter <75 kg ska 1000 milligram ribavirin och för patienter ≥75 kg ska 1200 milligram ribavirin administreras dagligen, oavsett genotyp. Patienter med detekterbart virus i vecka 12 ska avbryta behandlingen. Den rekommenderade totala behandlingstiden är 48 veckor. Om behandling övervägs för patienter infekterade med genotyp 1-virus, som inte svarat på tidigare behandling med peginterferon och ribavirin, är den rekommenderade totala behandlingstiden 72 veckor (se avsnitt 5.1).

Vuxna patienter infekterade med både HIV och HCV

Den rekommenderade doseringen för Pegasys, enbart eller i kombination med ribavirin, är 180 mikrogram subkutan en gång per vecka under 48 veckor. För patienter infekterade med HCV genotyp 1 <75 kg ska 1000 milligram ribavirin och för patienter ≥75 kg ska 1200 milligram ribavirin administreras dagligen. Patienter infekterade med HCV genotyper andra än genotyp 1 ska erhålla 800 milligram ribavirin dagligen. En behandlingstid kortare än 48 veckor har inte studerats tillräckligt.

Behandlingstid när Pegasys används i kombination med andra läkemedel

Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Prediktion av vilka patienter som svarar och som inte svarar på Pegasys och ribavirin i kombinationsbehandling – tidigare obehandlade patienter

Tidigt virologiskt svar vid vecka 12, definierat som 2 logaritmers sänkning av virusnivåer eller ej mätbara nivåer av HCV RNA har visats prediktera kvarstående virologiskt svar (se tabell 2 och 13).

Tabell 2: Prediktion av virologiskt svar vecka 12 vid rekommenderad dosering av Pegasys i kombination med ribavirin hos vuxna patienter med kronisk hepatit C

Genotyp	Negativ			Positiv		
	Inget svar vecka 12	Inget kvarstående svar	Predikterbart värde	Svar vecka 12	Kvarstående svar	Predikterbart värde
Genotyp 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 och 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Det negativa predikterbara värdet för kvarstående svar hos patienter som behandlades med Pegasys i monoterapi var 98%.

Liknande negativa predikterbara värden har observerats för patienter infekterade med både HIV och HCV behandlade med Pegasys monoterapi eller i kombination med ribavirin (100% (130/130) respektive 98% (83/85)). Positiva predikterbara värden på 45% (50/110) och 70% (59/84) observerades för genotyp 1 och genotyp 2/3 patienter infekterade med både HIV och HCV som fick kombinationsbehandling.

Prediktion av behandlingssvar och uteblivet behandlingssvar med Pegasys och ribavirin i kombinationsbehandling – tidigare behandlade patienter

Hos patienter som inte svarade på återbehandling under 48 eller 72 veckor, visade det sig att odekterbart HCV RNA i vecka 12 definierat som <50 IE/ml var predikterbart för kvarstående virologiskt svar. Sannolikheten för att inte få ett kvarstående virologiskt svar med detekterbart virus i vecka 12 var 96 % (363 av 380) med 48 veckors behandling och 96 % (324 av 339) med 72 veckors behandling. Sannolikheten för att få ett kvarstående virologiskt svar med odekterbart virus i vecka 12 var 35 % (20 av 57) med 48 veckors behandling och 57 % (57 av 100) med 72 veckors behandling.

Dosjustering vid biverkningar hos vuxna patienter

Allmänt

Då dosjustering krävs på grund av måttliga till allvarliga biverkningar (kliniska och/eller laborativa) är en initial dosreduktion till 135 mikrogram vanligen lämplig för vuxna patienter. I vissa fall kan en dosreduktion till 90 mikrogram eller 45 mikrogram vara nödvändig. Dosökning till eller upp mot den tidigare dosen kan övervägas då biverkan har avtagit (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hematologiska (se även tabell 3)

Dosreduktion för vuxna rekommenderas om det absoluta antalet neutrofiler (absolute neutrophil count ANC) är 500 till <750 celler/mm³. För patienter med absolut antal neutrofiler <500 celler/mm³ ska behandlingen upphöra tills ANC-värdena åter uppgår till >1000 celler/mm³. Vid återinsättande av behandlingen ska initialt 90 mikrogram Pegasys ges och antalet neutrofiler följas.

Dosreduktion till 90 mikrogram rekommenderas om antalet trombocyter är 25 000 till <50 000 celler/mm³. Behandlingen bör avbrytas om antalet trombocyter minskar till nivåer <25 000 celler/mm³.

Specifika rekommendationer för att hantera anemi hos vuxna som uppkommer vid behandlingen är följande: ribavirindosen ska reduceras till 600 milligram/dag (200 milligram på morgonen och 400 milligram på kvällen) om något av följande gäller: (1) en patient utan signifikant kardiovaskulär sjukdom erhåller en hemoglobinsänkning till <10 g/dl och ≥8,5 g/dl, eller (2) en patient med stabil kardiovaskulär sjukdom erhåller en sänkning i hemoglobin med ≥2 g/dl under en fyraveckorsperiod av behandlingen. Återgång till normal dosering rekommenderas ej. Ribavirinbehandlingen ska avbrytas om något av följande gäller: (1) en patient utan signifikant kardiovaskulär sjukdom erhåller en hemoglobinsänkning till <8,5 g/dl; (2) en patient med stabil kardiovaskulär sjukdom kvarstår på ett hemoglobinvärde <12 g/dl trots 4 veckors behandling med reducerad dos. Om abnormaliteten går tillbaka kan ribavirinbehandlingen återupptas med 600 milligram dagligen och därefter ökas till 800 milligram dagligen efter den behandlande läkarens bedömning. Det rekommenderas inte att återgå till den ursprungliga doseringen.

Tabell 3: Dosjustering vid biverkningar hos vuxna patienter (för ytterligare information se ovanstående text)

	Reducera ribavirin till 600 mg	Sätt ut ribavirin	Reducera Pegasys till 135/90/45 mikrogram	Sätt ut Pegasys	Avbryt kombinationen
Absolut antal neutrofiler			500 till <750 celler/mm ³	<500 celler/mm ³	
Antal trombocyter			25 000 till <50 000 celler/mm ³		<25 000 celler/mm ³
Hemoglobin - ingen hjärtsjukdom	<10 g/dl, och ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobin - stabil hjärtsjukdom	Minskar ≥2 g/dl under en 4 veckorsperiod	<12 g/dl trots 4 veckor med reducerad dos			

Om ribavirin inte tolereras ska Pegasys fortsatt ges som monoterapi.

Leverfunktion

Fluktuationer i onormala leverfunktionstester är vanliga för patienter med CHC. Stegringar i ALAT-nivåer över ursprungsvärdet (BL) har observerats hos patienter som behandlas med Pegasys, inklusive patienter med ett virologiskt svar.

I kliniska studier på CHC hos vuxna patienter har enstaka ökning av ALAT (≥ 10 x det övre normalvärdet (upper limit of normal ULN) eller ≥ 2 x BL för patienter med ett ursprungsvärde för ALAT ≥ 10 x ULN) som gått tillbaka utan dosjustering observerats hos 8 av 451 patienter med kombinationsbehandling. Om ALAT-stegringar är progressiva eller ihållande ska dosen initialt sänkas till 135 mikrogram. Då ALAT-nivåerna ökar progressivt trots dosreduktion eller följs av förhöjt bilirubin eller tecken på dekompenserad lever ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.4).

För patienter med CHB är tillfälligt förhöjda ALAT-nivåer som ibland överskrider 10 x ULN inte ovanliga, och kan reflektera immunsvaret mot virusinfektionen. Behandlingen ska normalt inte inledas om ALAT är >10 x ULN. Övervägande bör göras att fortsätta behandlingen med en mer frekvent övervakning av leverfunktionen vid tillfälligt förhöjt ALAT. Om Pegasysdosen reduceras eller tillfälligt utsätts kan behandlingen återupptas efter att den tillfälliga förhöjningen har avklingat (se avsnitt 4.4).

Speciella populationer

Äldre personer

Ingen justering av den rekommenderade dosen, 180 mikrogram en gång i veckan, är nödvändig då Pegasysbehandling sätts in till äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. En reducerad dos på 135 mikrogram en gång i veckan rekommenderas hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2). Oavsett startdosen eller graden av njurfunktionsnedsättning ska patienterna övervakas och lämplig reduktion av Pegasysdosen ska göras under behandlingen om biverkningar uppträder.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med kompenserad cirros (dvs Child-Pugh A), har Pegasys visats vara effektivt och säkert. Pegasys har inte utvärderats hos patienter med dekompenserad cirros (dvs Child-Pugh B eller C eller blödande esofagusvaricer (se avsnitt 4.3).

Child-Pugh-klassificeringen delar in patienterna i grupperna A, B, och C eller ”Mild”, ”Måttlig” eller ”Svår” vilket motsvarar poängen 5-6, 7-9, respektive 10-15.

Modifierad utvärdering

Utvärdering	Grad av abnormalitet	Poäng
Encefalopati	ingen	1
	grad 1-2	2
	grad 3-4*	3
Ascites	ingen	1
	något	2
	måttlig	3
S-Bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(SI enhet = µmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albumin (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*Gradering i enlighet med Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrika patienter

Pegasys är kontraindicerat hos nyfödda och småbarn upp till 3 års ålder p.g.a. hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter som startar behandling före sin 18-årsdag ska fortsätta med pediatrik dosering genom hela behandlingen.

Doseringen av Pegasys hos pediatrika patienter baseras på kroppsytan (BSA). För att beräkna BSA rekommenderas att Mostellers formel används:

$$Kroppsytan (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}}{3600}\right)}$$

Den rekommenderade behandlingstiden är 48 veckor för patienter med CHB.

Innan behandling av CHB initieras bör persisterande ALAT-stegring i serum ha dokumenterats.

Svarsfrekvensen var lägre hos patienter med ingen till minimal ökning av ALAT-nivåer vid behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Behandlingstiden med Pegasys i kombination med ribavirin hos pediatrika patienter med CHC beror på virusets genotyp. Patienter infekterade med virusgenotyp 2 eller 3 bör få 24 veckors behandling, medan patienter som är infekterade med annan genotyp än dessa bör få 48 veckors behandling. Patienter som fortfarande har detekterbara nivåer av HCV-RNA efter 24 veckors behandling ska avbryta behandlingen eftersom det är osannolikt att de kommer att kunna få ett kvarstående virologiskt svar med fortsatt behandling.

För barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år med CHB som har en BSA större än 0,54 m² och för barn och ungdomar i åldern 5 till 17 år med CHC som har en BSA större än 0,71 m², visas de rekommenderade doserna av Pegasys i tabell 4.

Tabell 4: Rekommenderad dosering av Pegasys för pediatrika patienter med kronisk hepatit B och kronisk hepatit C

Kroppsyta (BSA) (m ²)		Dos per vecka (mikrogram)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

För pediatrika patienter kan dosjustering göras i upp till tre nivåer i händelse av toxisk påverkan innan uppehåll i eller avbrytande av behandlingen övervägs (se tabell 5).

Tabell 5: Rekommenderad dosjustering av Pegasys hos patienter med kronisk hepatit B eller kronisk hepatit C

Startdos (mikrogram)	Första dosreduktionsnivån (mikrogram)	Andra dosreduktionsnivån (mikrogram)	Tredje dosreduktionsnivån (mikrogram)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Rekommendationer för dosjustering av Pegasys i händelse av toxicitet under behandling av CHB och CHC i den pediatrika populationen presenteras i tabell 6.

Tabell 6: Rekommenderad dosjustering av Pegasys i händelse av toxicitet under behandling av pediatrika patienter med kronisk hepatit B eller C

Toxicitet	Pegasys dosjustering
Neutropeni	500 till < 750 celler/mm ³ : Minska omedelbart till första dosreduktionsnivån. 250 till < 500 celler/mm ³ : dosuppehåll tills ≥ 1000 celler/mm ³ , sedan återupptas doseringen vid andra dosreduktionsnivån och kontrolleras. < 250 celler/mm ³ (eller neutropen feber): avbryt behandlingen.
Trombocytopeni	Trombocyter 25 000 till <50 000 celler/mm ³ : andra dosreduktionsnivån. Trombocyter <25 000 celler/mm ³ : avbryt behandlingen.
Stegrade alaninaminotransferas (ALAT)	Vid persisterande eller ökande nivåer i spannet ≥ 5 till <10 x ULN, reducera dosen till första dosreduktionsnivån och kontrollera ALAT-nivåer veckovis för att säkerställa att nivåerna är stabila eller minskar. Vid persisterande ALAT-nivåer ≥ 10 x ULN ska behandlingen avbrytas.

Dosjustering hos pediatrika patienter – kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin

Rekommenderade doser av ribavirin för barn och ungdomar mellan 5 och 17 års ålder med CHC baseras på patientens kroppsvikt, med en måldos på 15 mg/kg/dag, uppdelad på två dagliga doser. För barn och ungdomar från 23 kg visas ett doseringsschema i tabell 7. Patienter och vårdgivare får inte försöka bryta 200 mg-tabletten.

Tabell 7: Ribavirin doseringsrekommendationer för pediatrika patienter med kronisk hepatit C i åldern 5 till 17 år

Kroppsvikt kg	Ribavirin daglig dos (ungefär 15 mg/kg/dag)	Ribavirin antal tabletter
23 – 33	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 1 x 200 mg tablett på kvällen
34 – 46	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
47 – 59	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
60 – 74	1000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter på morgonen 3 x 200 mg tabletter på kvällen
≥75	1200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter på morgonen 3 x 200 mg tabletter på kvällen

Det är viktigt att notera att ribavirin aldrig ska ges som monoterapi. Om inget annat anges ska rekommendationerna för vuxna följas vid handläggning av samtliga övriga biverkningar.

Hos pediatrika patienter ska biverkningar associerade med ribavirin-behandling, exempelvis behandlingsrelaterad anemi, hanteras genom dosreduktion. Dosreduktionsnivåerna återfinns i tabell 8.

Tabell 8: Rekommenderad dosjustering av ribavirin för pediatrika patienter med kronisk hepatit C

Full dos (ungefär 15 mg/kg/dag)	Ett stegs dosjustering (ungefär 7,5 mg/kg/dag)	Antal ribavirin-tabletter
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen. 1 x 200 mg tablett på kvällen
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 1 x 200 mg tablett på kvällen
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablett på morgonen 2 x 200 mg tabletter på kvällen

Erfarenheten av behandling med Pegasys hos pediatrika patienter med CHC i åldern 3 till 5 år, eller hos patienter som tidigare genomgått icke-kurativ behandling av HCV, är begränsad. Det finns inga data för pediatrika patienter infekterade med både HCV och HIV eller med nedsatt njurfunktion.

Administreringsätt

Pegasys administreras subkutant i buken eller låret. Exponering för Pegasys minskade i studier där Pegasys administrerades i armen (se avsnitt 5.2).

Pegasys är konstruerad för att administreras av patienten eller vårdgivaren. Varje spruta ska endast användas av en person och är avsedd för engångsbruk.

Lämplig utbildning rekommenderas för icke-sjukvårdspersonal som administrerar detta läkemedel. Instruktionerna för användaren som finns i ytterkartongen måste följas noggrant av patienten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot alfa-interferoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Autoimmun hepatit
- Gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenenserad levercirros
- Tidigare känd svår hjärtsjukdom, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Patienter infekterade med både HIV och HCV med cirros och en Child-Pugh-poäng ≥ 6 , förutom om detta endast är på grund av indirekt hyperbilirubinemi orsakad av läkemedel som atazanavir och indinavir.
- Kombination med telbivudin (se avsnitt 4.5).
- Nyfödda och småbarn upp till 3 års ålder p.g.a. hjälpämnet bensylalkohol (se avsnitt 4.4 för bensylalkohol)
- Pediatriska patienter som har eller tidigare har haft ett allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

4.4 Varningar och försiktighet

Psykiatri och centrala nervsystemet (CNS): Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med Pegasys och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra så som mordtankar), bipolära sjukdomar, mani, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Samtliga patienter ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om symtom på psykiatriska störningar uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren, och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symtom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras rekommenderas att behandlingen med Pegasys avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd: Om behandling med Pegasys anses nödvändigt hos patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av Pegasys hos barn och ungdomar med nuvarande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med drogmissbruk: HCV-infekterade patienter med ett samtidigt drogmissbruk (alkohol, cannabis etc.) har en ökad risk för att utveckla psykiatrisk sjukdom eller exacerbation av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms som nödvändig hos dessa patienter ska närvaron av samtida psykiatriska sjukdomstillstånd och risken för andra missbruk noggrant utvärderas och hanteras adekvat innan behandling inleds. Om nödvändigt bör ett tvärvetenskapligt synsätt övervägas som inkluderar en psykiatrisk vårdgivare eller missbruksspecialist för att bedöma, behandla och följa patienten. Patienter ska följas noggrant under behandlingen och även efter behandlingen avslutats. Tidig intervention vid återfall eller utveckling av psykiatriska sjukdomar och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under behandling med Pegasys +/- ribavirin på upp till 48 veckor hos patienter från 5 till och med 17 års ålder var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Den förväntade nyttan av behandlingen ska från fall till fall nogt vägas mot de säkerhetsfynd som observerats för barn och ungdomar i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Det är viktigt att beakta att behandling med Pegasys +/- ribavirin medför en tillväxthämning under behandlingen, där osäkerhet råder avseende reversibilitet.

Risken för tillväxthämning ska vägas mot sjukdomstillståndet hos barnet, exempelvis tecken på sjukdomsprogression (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som negativt kan påverka sjukdomsprogressionen (som samtidig infektion med HIV), såväl som prognostiska faktorer för tillfredställande behandlingssvar (för HBV-infektion huvudsakligen HBV genotyp och ALAT-nivåer, för HCV-infektion huvudsakligen HCV genotyp och HCV-RNA-nivåer) (se avsnitt 5.1).

Om möjligt bör barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpurten för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data beträffande långtidseffekter på sexuell mognad.

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret på det administrerade läkemedlet tydligt dokumenteras.

Laboratorietester före och under behandlingen

Innan behandling med Pegasys inleds rekommenderas provtagning av alla patienter med hematologiska och biokemiska standardanalyser.

Följande värden kan betraktas som ursprungsvärden (baseline) för inledning av behandling:

- Antal trombocyter $\geq 90\ 000$ celler/ mm^3
- ANC $\geq 1\ 500$ celler/ mm^3
- Adekvat kontrollerad tyroideafunktion (TSH och T4).

Hematologiska analyser ska upprepas efter 2 och 4 veckor, och biokemiska analyser ska utföras efter 4 veckor. Ytterligare analyser ska utföras periodiskt under behandlingen (inklusive glukosmätning).

I kliniska prövningar har Pegasysbehandling förknippats med en minskning i både totalt antal vita blodkroppar (WBC) och ANC, som vanligen började inom de två första veckorna av behandlingen (se avsnitt 4.8). Efter 8 veckors behandling var progressiv minskning ovanligt. Minskningen i ANC var reversibel vid dosreduktion eller då behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.2), nådde normalvärden efter 8 veckor hos majoriteten av patienterna och återvände till ursprungsnivåerna hos alla patienter efter ungefär 16 veckor.

Pegasysbehandling har förknippats med en minskning i antalet trombocyter, vilka under observationsperioden efter behandlingen återvände till nivåerna före behandlingen (se avsnitt 4.8). I vissa fall kan en dosreduktion vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Anemi (hemoglobin < 10 g/dl) har observerats hos upp till 15% av patienterna med CHC i kliniska prövningar med kombinationsbehandling av Pegasys och ribavirin. Frekvensen beror på behandlingstidens längd och ribavirindosen (se avsnitt 4.8). Risken att utveckla anemi är högre hos den kvinnliga populationen.

Försiktighet ska iakttas då Pegasys ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och ribavirin samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av antiviral behandling av HCV och samtidig

behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Användningen av Pegasys och rivavirin som kombinationsbehandling hos patienter med CHC som inte lyckats med tidigare behandling har inte studerats adekvat hos patienter som avbrutit tidigare behandling på grund av hematologiska biverkningar. Läkare som överväger behandling av dessa patienter bör noggrant överväga riskerna jämfört med nyttan med återbehandling.

Endokrina systemet

Avvikelser i tyroideafunktionen eller en försämring av tidigare tyroidearubbning har rapporterats vid användning av alfa-interferoner, inklusive Pegasys. Innan behandling med Pegasys påbörjas ska serumnivåerna av TSH och T4 utvärderas. Behandling med Pegasys kan påbörjas eller fortsätta om TSH-nivåerna kan hållas inom normalområdet med farmaceutiska medel. Under pågående behandling med Pegasys ska TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyroideadysfunktion (se avsnitt 4.8). Hypoglykemi, hyperglykemi och diabetes mellitus har observerats för Pegasys (se avsnitt 4.8). Patienter med dessa tillstånd som inte effektivt kan kontrolleras med medicinering ska inte påbörja behandling med Pegasys som monoterapi eller med kombinationen Pegasys/ribavirin. Patienter som utvecklar dessa tillstånd under behandling och inte kan kontrolleras med medicinering ska avbryta behandling med Pegasys eller kombinationen Pegasys/ribavirin.

Kardiovaskulära systemet

Hypertension, supraventrikulära arytmier, kronisk hjärtinsufficiens, bröstsmärta och hjärtinfarkt har associerats med alfa-interferonbehandling, inklusive Pegasys. Det rekommenderas att EKG tas för patienter med tidigare hjärtabnormaliteter innan behandlingen med Pegasys inleds. Om det kardiovaskulära tillståndet försämras ska behandlingen upphöra tillfälligt eller avbrytas. För patienter med kardiovaskulär sjukdom kan anemi kräva dosreduktion eller avbrytande av ribavirinbehandling (se avsnitt 4.2).

Leverfunktion

För patienter som utvecklar tecken på dekompenenserad lever under behandlingen ska Pegasysbehandlingen avbrytas. Ökningar i ALAT-nivåer över ursprungsvärdet har observerats hos patienter som behandlas med Pegasys, inklusive patienter med ett virologiskt svar. Då ALAT-nivåerna ökar progressivt och är kliniskt signifikanta trots dosreduktion, eller följs av en direkt ökning av bilirubin, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid CHB, till skillnad från CHC, är exacerbationer av sjukdomen inte ovanliga under behandling och kännetecknas av övergående och potentiellt signifikanta ökningar av ALAT i serum. I kliniska prövningar med Pegasys i HBV har markanta transaminasstegringar följts av lindrigare förändringar av andra leverfunktionsmått och utan påvisbar dekompenenserad lever. I ungefär hälften av fallen med tillfälligt förhöjda nivåer som överskred 10 x ULN reducerades Pegasysdoseringen eller utsattes tillfälligt tills transaminasstegringen klingade av, medan behandlingen fortsatte oförändrad för resten av fallen. Mer frekvent kontroll av leverfunktionen rekommenderades för samtliga fall.

Överkänslighet

Allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) har observerats i sällsynta fall vid behandling med alfainterferon. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart. Övergående hudutslag kräver inte avbrytande av behandlingen.

Autoimmun sjukdom

Utveckling av autoantikroppar och autoimmuna tillstånd har rapporterats under behandling med alfa-interferoner. Patienter predisponerade för att utveckla autoimmuna tillstånd kan ha en ökad risk. Patienter med tecken på eller symtom som tyder på autoimmuna tillstånd ska utvärderas noggrant och nytta-risk förhållandet för kontinuerlig interferonbehandling ska omprövas (se även *Endokrina systemet* i avsnitt 4.4 och 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med CHC som behandlats med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hörseln, meningerna och huden. Vid misstänkt VKH-syndrom ska antiviral behandling avbrytas och kortikosteroid behandling diskuteras (se avsnitt 4.8).

Feber/Infektioner

Då feber kan förknippas med influensaliknande symtom som ofta rapporteras under interferonbehandling, ska andra orsaker till ihållande feber, speciellt allvarliga infektioner (bakterie, virus, svamp) uteslutas, särskilt hos patienter med neutropeni. Allvarliga infektioner (bakterie, virus, svamp) och sepsis har rapporterats vid behandling med alfa-interferoner inklusive Pegasys. Lämplig infektionsbehandling ska inledas omedelbart och avbrytande av behandlingen ska övervägas.

Oftalmologiska förändringar

Retinopati inklusive retinalblödning, bomullsexsudat, papillödem, optisk neuropati och obstruktion i retinal artär eller ven vilket kan resultera i synförlust har rapporterats i sällsynta fall för Pegasys. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning innan behandling inleds. Alla patienter som klagar på försämrad eller förlorad syn ska snabbt genomgå en fullständig ögonundersökning. Vuxna och pediatrika patienter med tidigare konstaterade oftalmologiska sjukdomar (t ex diabetes eller hypertensiv retinopati) ska genomgå regelbundna ögonundersökningar under Pegasysbehandlingen. Pegasysbehandlingen bör avbrytas om patienterna utvecklar nya eller försämringar av oftalmologiska sjukdomar.

Lungförändringar

Pulmonella symtom inkluderande dyspné, lunginfiltrat, pneumoni och pneumonit har rapporterats vid behandling med Pegasys. Vid ihållande eller oförklarade lunginfiltrat eller lungfunktionsnedsättning ska behandlingen avbrytas.

Hud

Användning av alfa-interferoner har associerats med provokation av eller försämrad psoriasis och sarkoidos. Pegasys ska användas med försiktighet hos patienter med psoriasis, och ifall psoriasislesioner uppträder eller förvärras ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Transplantation

Säkerhet och effekt av behandling med Pegasys och ribavirin har inte fastställts hos patienter som genomgått transplantation av lever eller andra organ. Transplantatavstötning av lever och njure har rapporterats med Pegasys, ensamt eller i kombination med ribavirin.

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med behandlingen mot HCV, för att vara uppmärksam på och hantera biverkningar specifika för varje produkt och potentiella överlappande biverkningar för Pegasys med eller utan ribavirin. I studie NR15961 där patienterna samtidigt behandlades med stavudin och interferon, med eller utan ribavirin, var incidensen av pankreatit och/eller mjölksyraacidosis 3 % (12/398).

Patienter som samtidigt är infekterade med HIV och erhåller antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk att utveckla mjölksyraacidosis. Försiktighet ska därför iakttas då Pegasys och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumén för ribavirin).

Dubbelinfekterade patienter med avancerad cirros som behandlas med HAART kan också ha en ökad risk för leverdekomensation och möjlig död om de behandlas med ribavirin i kombination med interferoner inklusive Pegasys. Ursprungliga variabler för dubbelinfekterade cirrotiska patienter som kan vara förknippade med leverdekomensation innefattar: ökat serumbilirubin, minskat hemoglobin, ökat alkaliskt fosfatase eller minskat antal trombocyter, och behandling med didanosin (ddI).

Samtidig behandling med ribavirin och zidovudin rekommenderas inte på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5).

Under behandling ska dubbelinfekterade patienter följas noggrant avseende tecken på och symtom av dekompenenserad lever (inkluderande ascites, encefalopati, variceral blödning, nedsatt hepatisk syntetisk funktion t.ex. Child-Pugh-poäng 7 eller högre). Child-Pugh-poängen kan påverkas av behandlingsrelaterade faktorer (d.v.s. indirekt hyperbilirubinemi, minskat albumin) och är inte nödvändigtvis beroende av leverdekomensation. Behandling med Pegasys ska omedelbart avbrytas hos patienter med leverdekomensation.

För patienter infekterade med både HIV och HCV finns begränsade data avseende effekt och säkerhet tillgängliga för patienter med antal CD4-celler under 200 celler/ μ l. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av patienter med låga CD4-tal.

Dentala och parodontala problem

Dentala och parodontala problem, vilket kan leda till tandlossning, har rapporterats hos patienter som fått Pegasys i kombinationsbehandling med ribavirin. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig effekt på tänderna och munnens slemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen Pegasys och ribavirin. Patienter ska borsta sina tänder noggrant två gånger om dagen och ha regelbundna tandläkarundersökningar. Vidare kan vissa patienter kräkas. Om detta inträffar ska de rådaskäta noggrant skölja munnen efteråt.

Användning av peginterferon som långtidsbehandling i monoterapi (ej godkänd användning)

I en randomiserad, kontrollerad amerikansk studie (HALT-C) studerades 3,5 års behandling med Pegasys 90 mikrogram/vecka i monoterapi på HCV patienter med varierande grad av fibros som inte svarat på behandlingen. Ingen signifikant reduktion av hastigheten för fibrosprogression eller relaterade kliniska händelser observerades.

Hjälpämnen

Pegasys innehåller bensylalkohol. Får inte ges till prematura barn eller nyfödda. Kan orsaka toxiska reaktioner och anafylaktoida reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder.

Pegasys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenheter, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har enbart utförts på vuxna.

Administrering av Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan under 4 veckor till friska män visade ingen effekt på de farmakokinetiska profilerna för mefenytoin, dapson, debrisoquin eller tolbutamid, vilket tyder på att Pegasys inte har någon effekt på metaboliska aktiviteten *in vivo* av cytokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 och 2D6 isoenzymer.

I samma studie observerades en 25%-ig ökning i AUC för teofyllin (markör för cytokrom P450 1A2 aktivitet) vilket visar att Pegasys är en hämmare av cytokrom P450 1A2 aktiviteten.

Serumkoncentrationen av teofyllin bör följas och lämpliga dosjusteringar av teofyllin bör göras hos patienter med samtidigt intag av teofyllin och Pegasys. Interaktionen mellan teofyllin och Pegasys förväntas vara störst efter mer än fyra veckors behandling med Pegasys.

Patienter enbart infekterade med HCV och patienter enbart infekterade med HBV

I en farmakokinetisk studie där 24 patienter med HCV samtidigt fick metadon i underhållsbehandling (mediandos 95 mg; intervall 30 mg till 150 mg), förknippades behandling med Pegasys 180 mikrogram s.c. en gång i veckan i 4 veckor med medelnivåer av metadon som var 10% till 15% högre än vid studiestart. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd, men inte desto mindre ska patienter följas upp avseende tecken och symtom på metadontoxicitet. Särskilt hos patienter med höga doser av metadon ska risken för QTc-förlängning övervägas.

Ribavirin kan, genom sin hämmande effekt på inosin monofosfat dehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulation av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats med azatioprin. Användandet

av peginterferon alfa-2a och ribavirin samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att administrera ribavirin samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienterna under samtidigt användande av azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Resultat från farmakokinetiska delstudier av pivotala fas III studier visade ingen farmakokinetisk interaktion för lamivudin på Pegasys hos patienter med HBV eller för Pegasys och ribavirin hos patienter med HCV.

En klinisk prövning för patienter med HBV, som undersökte kombinationen av telbivudin 600 mg dagligen med pegylerat interferon alfa-2a 180 mikrogram en gång i veckan med subkutan administrering, indikerar att kombinationen är förenad med en ökad risk för utveckling av perifer neuropati. Mekanismen bakom dessa händelser är inte känd. Följaktligen kan kombinationsbehandling med telbivudin och andra interferoner (pegylerade eller standardinterferoner) medföra en utökad risk. Dessutom är inte nyttan av kombinationen med telbivudin och interferon alfa (pegylerat eller standardinterferon) fastställd för närvarande. Kombinationen av Pegasys med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Inga tydliga tecken på läkemedelsinteraktioner observerades hos 47 patienter infekterade med både HIV och HCV som fullföljde en 12 veckors farmakokinetisk substudie för att undersöka effekten av ribavirin på den intracellulära fosforyleringen av vissa nukleosidanaloger (lamivudin och zidovudin eller stavudin). På grund av hög variabilitet var dock konfidensintervallen ganska vida. Exponeringen av ribavirin i plasma verkade inte påverkas av samtidig administrering av nukleosidanaloger (NRTI).

Samtidig administrering av ribavirin och didanosin rekommenderas inte. Exponeringen av didanosin eller dess aktiva metabolit (dideoxiadenosin 5'-trifosfat) ökar *in vitro* då didanosin ges tillsammans med ribavirin. Rapporter om dödlig leversvikt liksom perifer neuropati, pankreatit och symtomatisk hyperlaktatemi/mjölksyraacidosis har rapporterats vid användning av ribavirin.

Förvärrad anemi på grund av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen vid HIV-behandling även om den exakta mekanismen kvarstår att klarläggas. Samtidig användning av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att ersätta zidovudin i en antitretroviral kombinationsbehandling om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med en tidigare anamnes av zidovudininducerad anemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd tillgängliga data från behandling av gravida kvinnor med peginterferon alfa-2a. Djurstudier med interferon alfa-2a har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3) och risken för människa är inte känd. Pegasys får enbart användas under graviditet om den möjliga nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt huruvida peginterferon alfa-2a/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos det ammande barnet bör amningen avbrytas innan behandlingen inleds.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data avseende effekt av peginterferon alfa-2a på fertilitet hos kvinnor. Förlängning av menstruationscykeln har setts med peginterferon alfa-2a hos honapror (se avsnitt 5.3).

Användning tillsammans med ribavirin

Ribavirin har visat sig ha signifikant teratogen och/eller embryocidal potential hos alla djurarter som har undersökts. Ribavirinbehandling är kontraindicerat hos gravida kvinnor. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller partner till manliga patienter som tar Pegasys i kombination med ribavirin. Fertila kvinnliga patienter måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Se produktresumén för ribavirin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pegasys har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter med yrsel, förvirring, sömnhet eller utmattning bör uppmanas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kronisk hepatit B hos vuxna patienter

I kliniska prövningar med 48 veckors behandling och 24 veckors uppföljning var säkerhetsprofilen för Pegasys likvärdig vid behandling av CHB och CHC. Med undantag av feber var frekvensen av majoriteten av rapporterade biverkningar påtagligt lägre vid kronisk hepatit B behandling med Pegasys som monoterapi jämfört med CHC-patienter behandlade med Pegasys i monoterapi (se tabell 9). Biverkningar upplevdes av 88% procent av de Pegasysbehandlade patienterna jämfört med 53% av patienterna i jämförelsegruppen som fick lamivudin, medan 6% av Pegasysbehandlade och 4% av lamivudinbehandlade patienter upplevde allvarliga biverkningar under studierna. Biverkningar eller avvikande laboratorievärden medförde att 5% av patienterna avbröt Pegasysbehandlingen, medan <1% av patienterna avbröt lamivudinbehandlingen av dessa skäl. Andelen patienter som hade cirros och som avbröt behandlingen motsvarade den andel i den totala populationen som avbröt behandlingen i respektive behandlingsgrupp.

Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Frekvensen och svårighetsgraden av de vanligaste rapporterade biverkningarna med Pegasys är likartad med de som rapporterats med interferon alfa-2a (se tabell 9). De mest frekvent rapporterade biverkningarna av Pegasys 180 mikrogram var vanligen milda till måttliga i svårighetsgrad och var hanterbara utan att behöva ändra doseringen eller avbryta behandlingen.

Kronisk hepatit C hos patienter som inte svarat på tidigare behandling

Totalt sett, var säkerhetsprofilen för Pegasys i kombination med ribavirin hos patienter som tidigare inte svarat på behandling jämförbar med den för tidigare obehandlade patienter. I en klinisk studie med patienter som tidigare inte svarat på behandling med pegylerat interferon alfa-2b/ribavirin, där patienterna fick behandling i antingen 48 eller 72 veckor var frekvensen av avbruten behandling på grund av biverkningar eller onormala laboratorievärden av Pegasysbehandling i kombination med ribavirin 6 % respektive 7 % i behandlingsgrupperna på 48 veckor och 12 % respektive 13 % i behandlingsgrupperna på 72 veckor. På motsvarande sätt var frekvensen högre, för avbruten behandling med Pegasys och ribavirin, i behandlingsgrupperna på 72 veckor (13 % och 15 %) än i behandlingsgrupperna på 48 veckor (6 % och 6 %) för patienter med cirros eller förstadium till cirros. Patienter som avbröt tidigare behandling med pegylerat interferon alfa-2b/ribavirin på grund av hematologisk toxicitet var exkluderade från att ingå i denna studie.

I en annan klinisk studie, med non-responderpatienter, som hade avancerad fibros eller cirros (Ishak score 3 till 6) och trombocytvärden innan behandling så lågt som 50 000 celler/mm³, behandlades patienterna i 48 veckor. Onormala hematologiska laboratorievärden observerades under de första 20

veckorna av studien inklusive anemi (26 % av patienterna hade en hemoglobinnivå på <10 g/dl), neutropeni (30 % hade ett ANC <750 celler/mm³), och trombocytopeni (13 % hade en trombocytnivå <50 000 celler/mm³) (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C och samtidig HIV-infektion

För patienter infekterade med både HIV och HCV var de kliniska biverkningsprofilerna som rapporterades för Pegasys, ensamt eller i kombination med ribavirin, jämförbar med de som observerades hos patienter enbart infekterade med HCV. För patienter med både HIV och HCV som får Pegasys och ribavirin som kombinationsbehandling har andra biverkningar rapporterats hos ≥1% till ≤2% av patienterna: hyperlaktatemi/mjölksyraacidosis, influensa, pneumoni, känslomässig labilitet, apati, tinnitus, faryngolaryngeal smärta, keilit, förvärvad lipodystrofi och kromaturi. Pegasysbehandlingen var associerad med minskat antal CD4+celler inom de första 4 veckorna utan en reduktion av procentandelen CD4+celler. Minskningen av antal CD4+celler var reversibel vid dosreduktion eller avbruten behandling. Användningen av Pegasys hade ingen märkbar negativ påverkan på kontrollen av HIV-viremin under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga för dubbelinfekterade patienter med antal CD4+celler < 200/μl.

Tabell över biverkningar

Tabell 9 sammanfattar rapporterade biverkningar med Pegasys i monoterapi hos vuxna patienter med CHB eller CHC och med Pegasys i kombinationbehandling med ribavirin för patienter med CHC. Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar grupperas efter frekvens enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000). För spontanrapporterade biverkningar efter godkännandet är frekvensen okänd (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 9: Biverkningar rapporterade vid behandling med Pegasys i monoterapi för CHB eller CHC eller i kombination med ribavirin för patienter med CHC i kliniska prövningar och efter godkännandet

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Bronkit, övre luftvägsinfektion, candidainfektion i munnen, herpes simplex, svamp-, virus- och bakterieinfektioner	Pneumoni, hudinfektion,	Endokardit, extern otit		Sepsis
Benigna och maligna neoplasier			Levertumör			
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, anemi, lymfadenopati		Pancytopeni	Aplastisk anemi	Ren erythrocyt-aplasi
Immunsystemet			Sarkoidos, tyreoidit	Anafylaxi, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit	Idiopatisk eller trombotisk trombocytopen purpura	Transplantatavstötning av lever och njure, Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom
Endokrina systemet		Hypotyroidism, hypertyroidism	Diabetes	Diabetes-ketoacidosis		
Metabolism och nutrition	Anorexi		Dehydrering			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Depression*, ångest, insomni*	Aggression, humörförändringar, känslomässiga störningar, nervositet, sänkt libido	Självmoders-tankar, hallucinationer	Självmoder, psykotisk störning		Mani, bipolära sjukdomar, mordtankar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel*, koncentrations-svårigheter	Synkope, migrän, minnesförsämring, svaghet, hypestesi, hyperestesi, parestesier, tremor, smakförändring, mardrömmar, somnolens	Perifer neuropati	Koma, konvulsioner, ansiktsförlamning		Cerebral ischemi
Ögon		Dimsyn, ögonsmärta, ögoninflammation, xeroftalmi	Retinal blödning	Optisk neuropati, papillödem, retinal kärlförändring, retinopati, kornealsår	Synförlust	Allvarlig näthinneavlossning
Öron och balansorgan		Vertigo, öronsmärta	Hörselnedsättning			
Hjärtat		Takykardi, perifera ödem, palpitationer		Hjärtinfarkt, kronisk hjärtinsufficiens, kardiomyopati, angina, arrytmier, förmaksflimmer, perikardit, supraventrikulär takykardi		
Blodkärl		Blodvallning	Hypertension	Cerebral blödning, vaskulit		Perifer ischemi
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum	Dyspné, hosta	Ansträngningsutlöst dyspné, epistaxis, nasofaryngit, täppta bihålor, nästäppa, rinit, halsont	Väsande andning	Interstitiell pneumoni inkluderande dödlig utgång, lungemboli		Pulmonell arteriell hypertoni [§]
Magtarmkanalen	Diarré*, illamående*, buksmärta*	Kräkningar, dyspepsi, dysfagi, munsår, gingival blödning, glossit, stomatit, flatulens, muntorrhet	Gastrointestinal blödning	Peptiskt sår, pankreatit		Ischemisk kolit, pigmentering av tunga
Lever och gallvägar			Nedsatt leverfunktion	Leversvikt, kolangit, fettlever		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Alopeaci, dermatit, klåda, torr hud	Psoriasis, urtikaria, eksem, utslag, ökad svettning, hudsjukdomar, fotosensitivitetsreaktion, nattliga svettningar			Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erythema multiforme	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi	Ryggsmärta, artrit, muskelsvaghet, bensmärta, nacksmärta, muskuloskeletal smärta, muskelkramper		Myosit		Rabdomyolys
Njurar och urinvägar				Njurinsufficiens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens				
Allmänna symtom och/eller fynd vid administrationsstället	Feber, stelhet*, smärta*, asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället*, irritabilitet*	Bröstsmärta, influensaliknande symtom, sjukdomskänsla, letargi, blodvallningar, törst				
Undersökningar		Viktminskning				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Överdoser		

* Dessa biverkningar var vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos patienter med kronisk hepatit B som behandlades med Pegasys i monoterapi

§ Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Laboratorievärden

Pegasysbehandling associerades med onormala laboratorievärden; ALAT ökning, bilirubinökning, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hypokalcemi, hypofosfatemi), hyperglykemi, hypoglykemi och förhöjda triglycerider (se avsnitt 4.4). Vid både behandling med Pegasys i monoterapi och vid kombinationsbehandling med ribavirin, fick upp till 2% av patienterna ökning av ALAT-nivåerna som ledde till en modifiering av dosen eller avbrytande av behandlingen.

Pegasysbehandling var associerad med sänkningar i hematologiska värden (leukopeni, neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni och hemoglobin), vilka dock vanligen förbättrades genom dosjusteringar, och återgick till nivån före behandling inom 4-8 veckor efter att behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Måttlig (ANC: 0,749-0,5 x 10⁹/l) och svår (ANC:<0,5 x 10⁹/l) neutropeni observerades hos 24% (216/887) respektive 5% (41/887) av patienterna som behandlades med Pegasys 180 mikrogram och ribavirin 1 000/1 200 milligram i 48 veckor.

Anti-interferonantikroppar

1-5% av patienterna som behandlades med Pegasys utvecklade neutraliserande anti-interferonantikroppar. I likhet med andra interferoner sågs en högre incidens av neutraliserande antikroppar vid CHB. Däremot var detta inte för någon av sjukdomarna korrelerat till avsaknad av terapeutiskt svar.

Tyroidea funktion

Behandling med Pegasys förknippades med kliniskt signifikanta förändringar i laboratorievärden för tyroidea, vilket krävde kliniska åtgärder (se avsnitt 4.4). Frekvensen som observerades hos patienterna som erhöll Pegasys/ribavirin (4,9%) (NV15801) är likartad med de som observerats för andra interferoner.

Laboratorievärden för patienter infekterade med både HIV och HCV

Trots att hematologisk toxicitet med neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter infekterade med både HIV och HCV, kunde majoriteten hanteras med dosmodifiering och användning av tillväxtfaktorer, och för tidigt avbrytande av behandlingen krävdes sällan. Minskning av ANC-nivåer under 500 celler/mm³ observerades hos 13% och 11% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling. Minskning av trombocyter under 50 000 celler/mm³ observerades hos 10% och 8% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling. Anemi (hemoglobin <10 g/dl) rapporterades hos 7% och 14% av patienterna som fick Pegasys i monoterapi respektive som kombinationsbehandling.

Pediatriiska patienter

Kronisk hepatit B

I en klinisk studie (YV25718) med 111 pediatriiska patienter (3 till 17 års ålder) behandlade med Pegasys i 48 veckor var säkerhetsprofilen överensstämmande med den som setts vid behandling av vuxna med CHB och pediatriiska patienter med CHC.

I studie YV25718 var den genomsnittliga förändringen från ursprungsnivåerna i längd och vikt för åldersnormerade standardavvikelser vid behandlingsvecka 48 -0,07 respektive -0,21 (n=108 respektive n=106) för patienter behandlade med Pegasys, jämfört med -0,01 och -0,08 (n=47 vardera) hos obehandlade patienter. Vid vecka 48 av Pegasys-behandlingen observerades en minskning av patienternas längd- och viktpercentiler med mer än 15 percentiler i relation till den normativa tillväxtkurvan hos 6% av patienter för längdpercentiler och 11% av patienterna för viktpercentiler. Motsvarande värden i den obehandlade gruppen var 2% för längdpercentiler och 9% för viktpercentiler. Inga data gällande långtidsuppföljning efter behandlingsslut finns tillgängliga för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C

I en klinisk studie med 114 pediatriiska patienter (5 till 17 års ålder) behandlade med Pegasys ensamt eller i kombination med ribavirin (se avsnitt 5.1) var dosjustering nödvändig för ungefär en tredjedel av patienterna, vanligast p.g.a. neutropeni och anemi. Generellt var den säkerhetsprofil som observerades hos pediatriiska patienter överensstämmande med den som setts hos vuxna. I den pediatriiska studien var de mest vanligt förekommande biverkningarna influensaliknande symtom (91%), huvudvärk (64%), gastrointestinala besvär (56%), och reaktioner på injektionsstället (45%) hos patienter som behandlats med kombinationsterapi i upp till 48 veckor med Pegasys och ribavirin. En fullständig lista över biverkningar som rapporterats i denna behandlingsgrupp (n=55) redovisas i tabell 10. Sju patienter som fick kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin i 48 veckor avbröt behandlingen av säkerhetsskäl (depression, psykiatriska symtom, övergående blindhet, exsudat i näthinnan, hyperglykemi, diabetes mellitus typ 1 och anemi). De flesta biverkningar som

rapporterades i studien var lindriga eller måttliga i allvarlighetsgrad. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 2 patienter i behandlingsgruppen med Pegasys och ribavirin i kombination (hyperglykemi och kolecystektomi).

Tillväxthämning observerades hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.4). Pediatrika patienter behandlade med Pegasys och ribavirin i kombinationsterapi uppvisade en försenad vikt- och längdökning efter 48 veckors behandling jämfört med vid studiestart. Patienternas vikt- och längdpercentiler av normalpopulationen minskade under behandlingen. Vid slutet av 2-årsuppföljningen efter avslutad behandling hade de flesta patienterna återgått till sin normativa tillväxtkurva för vikt- och längdpercentiler (medelviktpercentiler var 64 % vid studiestart och 60% 2 år efter behandlingsslut; medellängdpercentiler var 54% vid studiestart och 56% 2 år efter behandlingsslut). Vid behandlingens slut hade 43% av patienterna en minskning av viktpercentilen med 15 percentiler eller mer och 25% (13 av 53) hade en minskning av längdpercentilen med 15 percentiler eller mer i relation till den normativa tillväxtkurvan. Två år efter behandlingsslut kvarstod 16% (6 av 38) av patienterna på 15 percentiler eller mer under sin viktkurva vid studiestart och 11% (4 av 38) kvarstod på 15 percentiler eller mer under sin längdkurva vid studiestart.

55% (21 av 38) av deltagarna som fullföljde originalstudien deltog i långtidsuppföljningen i upp till 6 år efter att behandlingen avslutats. Studien visade att tillväxtåterhämtningen 2 år efter behandlingsslut bibehölls till 6 år efter behandlingsslut. Några få deltagare som var mer än 15 percentiler under sin längdkurva 2 år efter behandlingsslut återvände antingen till vid studiestart jämförbara längdpercentiler eller så identifierades en icke behandlingsrelaterad orsaksfaktor. Tillgängliga data är inte tillräckligt omfattande för att dra slutsatsen att tillväxthämning vid exponering för Pegasys alltid är reversibel.

Tabell 10: Biverkningar rapporterade hos pediatrika patienter infekterade med HCV som behandlats med Pegasys och ribavirin i studie NV17424

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Infektiös mononukleos, streptokockfaryngit, influensa, viral gastroenterit, candidainfektion, gastroenterit, tandabscess, hordeolum, urinvägsinfektion, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet		Anemi
Immunsystemet		Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hyperglykemi, typ 1 diabetes mellitus
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Depression, orolighet, hallucinationer, onormalt beteende, aggression, ilska, uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, uppmärksamhetsstörning, migrän
Ögon		Övergående blindhet, näthinneexsudat, synnedsättning, ögonirritation, ögonsmärta, ögonklåda
Öron och balansorgan		Öronsmärta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, epistaxis
Magtarmkanalen	Gastrointestinala störningar	Smärta i övre delen av buken, stomatit, illamående, aftös stomatit, orala sjukdomar
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda, alopeci	Ansiktssvullnad, läkemedelsutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta	Ryggsmärta, smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar		Dysuri, inkontinens, urinvägssjukdom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vaginal flytning
Allmänna symtom och/eller fynd vid administrationsstället	Influensaliknande symtom, reaktion på injektionsstället, irritabilitet, trötthet	Pyrexia, hematoma vid injektionsstället, smärta
Undersökningar		Abnorm psykiatrisk utvärdering
Kirurgiska och medicinska åtgärder		Tandutdragning, kolecystektomi
Sociala förhållanden		Utbildningsproblem

Laboratorievärden

Minskning av hemoglobin, neutrofiler, trombocyter eller förhöjt ALAT kan kräva dosreduktion eller permanent avslut av behandlingen (se avsnitt 4.2). De flesta laboratorieavvikelser som noterades under den kliniska studien återvände kort efter behandlingsavslut till samma nivåer som vid studiestart.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats innefattande två injektioner på efterföljande dagar (i stället för veckovisa intervall) upp till dagliga injektioner under 1 vecka (dvs 1260 mikrogram/vecka). Ingen av dessa patienter erhöll ovanliga, allvarliga eller behandlingsbegränsande biverkningar. Veckodoser på

upp till 540 och 630 mikrogram har givits i kliniska studier av njurcellscancer respektive kronisk myeloisk leukemi. Dosbegränsande toxicitet var trötthet, förhöjda leverenzymmer, neutropeni och trombocytopeni, vilket är förenligt med interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod: L03A B11

Verkningsmekanism

Pegylerat interferon alfa-2a (Pegasys) är framställt genom konjugering av interferon alfa-2a med PEG-reagens (bis-monometoxipolyetylenglykol). Pegasys har samma karakteristiska antivirala och antiproliferativa aktivitet *in vitro* som interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a är konjugerat med bis-[monometoxipolyetylenglykol] med en substitutionsgrad av en mol polymer/mol protein. Medelmolekylvikten är ungefär 60 000, av vilket proteindelen består av cirka 20 000.

Farmakodynamiska effekter

HCV RNA-nivåer avklingar bifasiskt hos patienter med hepatit C som behandlats med 180 mikrogram Pegasys. Den första fasen inträffar inom 24-36 timmar efter den första dosen av Pegasys och följs av den andra fasen som pågår de påföljande 4-16 veckorna hos patienter som får ett kvarstående svar. Ribavirin har ingen signifikant effekt på den initiala virala kinetiken under de första 4 till 6 veckorna hos patienter som behandlas med kombinationen av ribavirin och pegylerat interferon alfa-2a eller interferon alfa.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk hepatit B

Prediktion av svar

En metaanalys på patientnivå av 9 kliniska studier med Pegasys (n=1 423) på CHB HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter visade att HBsAg- och HBV DNA-nivåer vid behandlingsvecka 12 är prediktiva för slutligt behandlingsresultat vid vecka 24 efter avslutad behandling för vissa genotyper. Verksamma karakteristika för dessa biomarkörer visas i tabell 11. Ingen ensam biomarkör med en cut-off kan identifieras för att optimera alla verksamma karakteristika (negativt prediktivt värde [NPV], sensitivitet, specificitet) och praktiska egenskaper (enkelhet, bekvämlighet). Övervägande av tidigt behandlingsavslut bör utvärderas inom ramen för en specifik klinisk situation.

För HBeAg-positiva patienter med HBV genotyp B- och C-infektion är HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 8 log₁₀ IE/ml vid vecka 12 efter behandlingsstart associerat med hög sannolikhet för misslyckande att nå HBeAg-serokonversion och HBV-DNA <2 000 IE/ml vid vecka 24 efter avslutad behandling (NPV > 90%). För HBV genotyp A och D var subgruppens storlek otillräcklig för att analyseras.

För HBeAg-negativa patienter med HBV genotyp D-infektion är HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml vid vecka 12 efter behandlingsstart associerat med hög sannolikhet för misslyckande att nå HBV-DNA <2 000 IE/ml och normalisering av ALAT vid vecka 24 efter avslutad behandling. För HBV genotyp A var subgruppens storlek otillräcklig för att analyseras. Inga biomarkörer kan identifieras med godtagbar prestanda för HBeAg-negativa patienter med HBV genotyp B- eller C-infektion.

Andra publicerade biomarkörer under behandling som är prediktiva för det slutliga resultatet av Pegasys-behandling kan övervägas.

Tabell 11: Prestanda för enskilda biomarkörer vid behandlingsvecka 12 hos CHB HBeAg-positiva och HBeAg-negativa patienter enligt genotyp

Genotyp	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Specificitet
HBeAg-positiv^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativ^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6.5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negativt prediktivt värde. Sensitivitet = % av samtliga patienter som svarar på behandling som inte uppfyller kriterierna för behandlingsstopp. Specificitet = % av samtliga patienter som inte svarar på behandling som uppfyller kriterierna för behandlingsstopp

(a) Behandlings svar för HBeAg-positiva patienter var definierat som HBeAg-serokonversion (definierad som förlust av HBeAg och förekomst av anti-HBe) + HBV DNA <2 000 IU/ml vid 6 månader efter avslutad behandling och behandlingssvar för HBeAg-negativa patienter var definierat som HBV DNA < 2 000 IE/ml + ALAT normalisering 6 månader efter avslutad behandling.

Alla kliniska prövningar inkluderade patienter med CHB som hade aktiv virusreplikation uppmätt med HBV DNA, förhöjda ALAT-nivåer och leverbiopsi förenlig med kronisk hepatit. I studie WV16240 inkluderades patienter som var positiva för HBeAg, medan studie WV16241 inkluderade patienter som var negativa för HBeAg och positiva för anti-HBe. I båda studierna var behandlingstiden 48 veckor med en behandlingfri uppföljning på 24 veckor. I båda studierna jämfördes Pegasys plus placebo med Pegasys plus lamivudin respektive enbart lamivudin. Inga patienter som var infekterade med både HBV och HIV inkluderades i dessa kliniska prövningar.

Svarsfrekvensen efter uppföljningsperioden för de båda studierna presenteras i tabell 12. I studie WV16240 var de primära effektmåten HBeAg-serokonversion och HBV-DNA under 10⁵ kopior/ml. I studie WV16241 var de primära effektmåten normalisering av ALAT och HBV-DNA under 2 x 10⁴ kopior/ml. HBV DNA analyserades med COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (detektionsgräns 200 kopior/ml).

Totalt hade 283/1351 (21%) av patienterna framskriden fibros eller cirros och 85/1351 (6 %) hade cirros. Det var ingen skillnad i behandlingssvar mellan dessa patienter och patienter utan framskriden fibros eller cirros.

Tabell 12: Serologiskt, virologiskt och biokemiskt svar vid kronisk hepatit B

	HBeAg positiv studie WV16240			HBeAg negativ / anti-HBe positiv studie WV16241		
Svarsparameter	Pegasys 180 mikrogram & placebo (n=271)	Pegasys 180 mikrogram & lamivudin 100 mg (n=271)	lamivudin 100 mg (n=272)	Pegasys 180 mikrogram & placebo (n=177)	Pegasys 180 mikrogram & lamivudin 100 mg (n=179)	lamivudin 100 mg (n=181)
HBeAg serokonversion	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA svar*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT normalisering	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg serokonversion	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* För HBeAg-positiva patienter: HBV DNA < 10⁵ kopior/ml

For HBeAg-negativa/anti-HBe-positiva patienter: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopior/ml

p-värde (vs. lamivudin) ≤ 0,01 (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologiskt svar var jämförbart i de tre behandlingsgrupperna i varje studie; däremot hade patienter, som uppvisade ett kvarstående svar 24 veckor efter avslutad behandling, signifikant större sannolikhet att även uppvisa histologisk förbättring.

Alla patienter som fullföljde fas III-studierna hade möjlighet att ingå i en långtidsuppföljningsstudie (WV16866). Bland patienterna från studie WV 16240 som fick Pegasys som enda läkemedel och ingick i långtidsuppföljningsstudien var behandlingssvaret för kvarstående HBeAg-serokonversion 12 månader efter avslutad behandling 48% (73/153). Hos patienter som fick Pegasys som enda läkemedel i studie WV16241 var behandlingssvaret för HBV DNA 42% (41/97) och för normalisering av ALAT 59% (58/99) 12 månader efter avslutad behandling.

Kronisk hepatit C

Prediktion av svar

Se avsnitt 4.2, i tabell 2.

Dosrespons i monoterapi

Vid en direkt jämförelse med 90 mikrogram gav 180 mikrogramsdosen ett bättre kvarstående virologiskt svar hos patienter med cirros, men i en studie med icke-cirrotiska patienter erhöles mycket likartade resultat med doserna 135 mikrogram och 180 mikrogram.

Bekräftande kliniska prövningar hos vuxna patienter som inte tidigare behandlats

Alla kliniska prövningar inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med interferon och som hade CHC som bekräftats genom mätbara nivåer av serum HCV RNA, förhöjda nivåer av ALAT (med undantag av studie NR16071) och en leverbiopsi som visade en kronisk hepatit. Studie NV 15495 inkluderade specifikt patienter med en histologisk diagnos för cirros (cirka 80%) eller övergång till cirros (cirka 20%). Enbart patienter som var infekterade med både HCV och HIV inkluderades i studie NR15961 (se tabell 21). Dessa patienter hade stabil HIV-infektion och medelvärdet för antal CD4 T-celler var ungefär 500 celler/μl.

Se tabell 13, 14, 15 och 21 för behandlingsregim, behandlingsduration och studieresultat för patienter som enbart var infekterade med HCV respektive patienter som var infekterade med både HIV och HCV. Virologiskt svar definierades som ej detekterbart HCV RNA mätt med COBAS AMPLICOR™ HCV Test, version 2.0 (detektionsgräns 100 kopior/ml är ekvivalent med 50 Internationella enheter/ml) och kvarstående svar som ett negativt prov cirka 6 månader efter avslutad behandling.

Tabell 13: Virologiskt svar hos patienter med CHC

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinationsbehandling		
	med och utan cirros		cirros		med och utan cirros		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrogram (n=701) 48 veckor	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE (n=478) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram (n=87) 48 veckor	Interferon alfa-2a 3 MIE (n=88) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg (n=436) 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg (n=453) 48 veckor	Interferon alfa-2b 3 MIE & ribavirin 1000/1200 mg (n=444) 48 veckor
Svar vid behandlingens slut	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Totalt kvarstående svar	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% konfidensintervall för skillnaden: 11% till 33%

** 95% konfidensintervall för skillnaden: 3% till 16%

p-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

p-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Det virologiska svaret för patienter enbart infekterade med HCV behandlade med Pegasys och ribavirin i kombination i relation till genotyp och virusnivåer före behandling och i relation till genotyp, virusnivå före behandling och snabbt virologiskt svar vid vecka 4 sammanfattas i tabell 14 och tabell 15. Resultaten från studie NV15942 ger underlag för att rekommendera att behandlingen ska baseras på genotyp, virusnivå före behandlingen samt virologiskt svar vid vecka 4 (se tabell 1, 14 och 15).

Skillnaden mellan behandlingsregimerna påverkades i allmänhet inte av frånvaro/närvaro av cirros, och därför är behandlingsrekommendationerna för genotyp 1, 2 och 3 oberoende av denna parameter.

Tabell 14: Kvarstående virologiskt svar, baserat på genotyp och virusnivåer före behandlingen, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter med CHC

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

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 veckor vs. Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg, 48 veckor: Odds Ratio (95% konfidensintervall) = 1,52 (1,07 till 2,17), P-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 veckor vs. Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 veckor: Odds Ratio (95% konfidensintervall) = 2,12 (1,30 till 3,46), P-värde (stratifierad Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

Möjligheten att förkorta behandlingstiden till 24 veckor för patienter med genotyp 1 och 4 undersöktes baserat på kvarstående och snabbt virologiskt svar vilket observerades hos patienter med snabbt virologiskt svar vid vecka 4 i studierna NV15942 och ML17131 (se tabell 15).

Tabell 15: Kvarstående virologiskt svar, baserat på snabbt virologiskt svar vid vecka 4 för patienter med genotyp 1 och 4, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter med CHC

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor
Genotyp 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Låga virusnivåer	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Höga virusnivåer	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotyp 1 utan RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Låga virusnivåer	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Höga virusnivåer	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 utan RVR	(3/6)	(4/6)	-

Låga virusnivåer (LVL) = $\leq 800\ 000$ IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = $> 800\ 000$ IE/ml

RVR (rapid viral response)=snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4 och odetekterbart HCV RNA vecka 24

Begränsade data indikerade att förkortning av behandlingstiden till 24 veckor kan vara förknippat med en högre risk för återfall (se tabell 16).

Tabell 16: Återfall av virologiskt svar vid behandlingens slut för populationen med snabbt virologiskt svar

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 24 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1 000/1 200 mg 48 veckor
Genotyp 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Låga virusnivåer	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Höga virusnivåer	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Möjligheten att förkorta behandlingstiden till 16 veckor för patienter med genotyp 2 eller 3 undersöktes baserat på ett kvarstående virologiskt svar observerat hos patienter med snabbt virologiskt svar vid vecka 4 i studie NV17317 (se tabell 17).

I studie NV17317 hos patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 gavs alla patienter behandling med Pegasys 180 mikrogram subkutant en gång i veckan och ribavirin 800 milligram och randomiserades till behandling i antingen 16 eller 24 veckor. Behandling i 16 veckor resulterade i lägre kvarstående virologiskt svar (65%) än behandling i 24 veckor (76%) ($p < 0,0001$).

Det kvarstående virologiska svaret som erhöles med 16 veckors behandling och med 24 veckors behandling undersöktes också i en retrospektiv subgruppsanalys med patienter som var HCV RNA-negativa vid vecka 4 och hade LVL före behandlingen (se tabell 17).

Tabell 17: Kvarstående virologiskt svar baserat på snabbt virologiskt svar vid vecka 4 för genotyp 2 eller 3 efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter infekterade med CHC

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 16 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 24 veckor	Behandlingskillnad 95% KI	p värde
Genotyp 2 eller 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Genotyp 2 eller 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Låga virusnivåer	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Höga virusnivåer	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml
RVR (rapid viral respons) = snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4.

Det är för närvarande inte klarlagt om en högre dos av ribavirin (t ex 1000/1200 milligram/dag baserat på kroppsvikt) resulterar i högre kvarstående virologiskt svar än dosen 800 milligram/dag, när behandlingstiden förkortas till 16 veckor.

Data indikerar att en förkortning av behandlingen till 16 veckor är associerad med en högre risk för återfall (se tabell 18).

Tabell 18: Återfall av virologiskt svar vid behandlingens slut för patienter med genotyp 2 eller 3 med snabbt virologiskt svar

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 16 veckor	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg 24 veckor	Behandlingskillnad [95% KI]	p värde
Genotyp 2 eller 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Låga virusnivåer	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Höga virusnivåer	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Låga virusnivåer (LVL) = ≤ 800 000 IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = > 800 000 IE/ml
RVR (rapid viral respons) = snabbt virologiskt svar (odetekterbart HCV RNA) vecka 4.

Pegasys uppvisade också bättre effekt jämfört med interferon alfa-2a avseende histologiskt svar vilket innefattar patienter med cirros och/eller dubbelinfektion med HIV och HCV.

Kronisk hepatit C hos vuxna patienter som inte svarat på tidigare behandling

I studie MV17150 randomiserades patienter, non-responders, som inte svarat på tidigare behandling med pegylerat interferon alfa-2b plus ribavirin till fyra olika behandlingar:

- Pegasys 360 mikrogram/vecka i 12 veckor, följt av 180 mikrogram/vecka i ytterligare 60 veckor
- Pegasys 360 mikrogram/vecka i 12 veckor följt av 180 mikrogram/vecka i ytterligare 36 veckor
- Pegasys 180 mikrogram/vecka i 72 veckor
- Pegasys 180 mikrogram/vecka i 48 veckor

Alla patienter fick ribavirin (1000 eller 1200 milligram/dag) i kombination med Pegasys. Alla behandlingsgrupper hade 24 veckor behandlingsfri uppföljning.

Multipel regression och poolade gruppanalyser som utvärderar betydelsen av behandlingstiden och användandet av induktionsdosering identifierade klart behandlingstid i 72 veckor som den primära faktorn för att uppnå ett kvarstående virologiskt svar. Skillnader i kvarstående virologiskt svar (SVR) baserade på behandlingens längd, demografi och de bästa behandlingssvaren av föregående behandling visas i tabell 19.

Tabell 19: Virologiskt svar (VR) i vecka 12 och kvarstående virologiskt svar (SVR) hos patienter med virologiskt svar i vecka 12 efter behandling med Pegasys och ribavirin som kombinationsbehandling hos patienter som inte svarat på behandling med peginterferon alfa-2b tillsammans med ribavirin

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 72 eller 48 veckor (N = 942) Patienter med VR i vecka 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 72 veckor (N = 473) SVR hos patienter med VR i vecka 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 mg 48 veckor (N = 469) SVR hos patienter med VR i vecka 12^b (N = 57)
Totalt	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Låga virusnivåer	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Höga virusnivåer	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotyp 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Låga virusnivåer	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Höga virusnivåer	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotyp 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Låga virusnivåer	(2/5)	—	(1/2)
Höga virusnivåer	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrosstatus			
Cirros	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Cirrosfri	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Bästa behandlingssvar under föregående behandling			
≥2log ₁₀ minskning i HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ minskning i HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Bästa behandlingssvar saknas	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Höga virusnivåer = > 800 000 IE/ml, låga virusnivåer = ≤ 800 000 IE/ml.

a Patienter som fick odetekterbart HCV RNA (< 50 IE/ml) i vecka 12 antogs ha ett virologiskt svar i vecka 12.

Patienter som saknade HCV RNA-resultat i vecka 12 har uteslutits från analysen.

b Patienter som hade odetekterbart virus i vecka 12 men som saknade HCV RNA-resultat i slutet av uppföljningen ansågs inte ha svarat på behandlingen.

Patienter med CHC och avancerad fibros eller cirros som inte hade svarat på tidigare behandling med interferon alfa eller pegylerat interferon alfa i monoterapi eller som kombinationsbehandling med ribavirin behandlades i HALT-C studien med Pegasys 180 mikrogram/vecka och ribavirin 1000/1200 milligram dagligen. Patienter med odetekterbara nivåer av HCV RNA efter 20 veckors behandling kvarstod på Pegasys plus ribavirin som kombinationsbehandling i totalt 48 veckor och följdes sedan upp i 24 veckor efter behandlingens slut. Sannolikheten för kvarstående virologiskt svar varierade beroende på den föregående behandlingen, se tabell 20.

Tabell 20: Kvarstående virologiskt svar i HALT-C av föregående behandling hos patienter som inte svarat på behandling

	Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 1000/1200 milligram 48 veckor
Tidigare behandling	
Interferon	27% (70/255)
Pegylerat interferon	34% (13/38)
Interferon plus ribavirin	13% (90/692)
Pegylerat interferon plus ribavirin	11% (7/61)

Patienter infekterade med både HIV och HCV

Det virologiska svaret för patienter infekterade med både HIV och HCV och behandlade med Pegasys i monoterapi och med Pegasys och ribavirin i kombination, i relation till genotyp och virusnivåer före behandling, sammanfattas i tabell 21.

Tabell 21: Kvarstående virologiskt svar, baserat på genotyp och virusnivåer före behandling, efter kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin hos patienter infekterade med både HIV och HCV

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

Låga virusnivåer (LVL) = $\leq 800\ 000$ IE/ml; Höga virusnivåer (HVL) = $> 800\ 000$ IE/ml

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIE & ribavirin 800 mg: Odds Ratio (95% KI) = 5,40 (3,42 till 8,54), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram:

Odds Ratio (95% KI) = 2,89 (1,93 to 4,32), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon alfa-2a 3MIE & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogram: Odds Ratio (95% KI) = 0,53 (0,33 to 0,85), P-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

En uppföljande studie (NV18209) hos patienter dubbelinfekterade med HCV genotyp 1 och HIV jämförde behandling med Pegasys 180 mikrogram/vecka med antingen ribavirin 800 milligram eller 1000 milligram (< 75 kg)/1200 milligram (≥ 75 kg) dagligen i 48 veckor. Studien var inte dimensionerad för att utvärdera effekten. Säkerhetsprofilerna i båda ribavirin-grupperna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen av kombinationsbehandling med Pegasys plus ribavirin och visade inte på några relevanta skillnader, undantaget en lindrig ökning av anemi i armen med den högre dosen ribavirin.

HCV-patienter med normalt ALAT

I studie NR16071 randomiserades HCV-patienter med normalt ALAT till behandling med Pegasys 180 mikrogram/vecka och ribavirin 800 milligram/dag i antingen 24 eller 48 veckor följt av en behandlingsfri uppföljningsperiod på 24 veckor eller till ingen behandling alls i 72 veckor. Det kvarstående virologiska svaret (SVR) som rapporterades i behandlingsarmarna i denna studie liknade de motsvarande behandlingsarmarna i studie NV15942.

Pediatrik population

Kronisk hepatit B

Studie YV25718 utfördes hos tidigare obehandlade pediatrika patienter i 3 till 17 års ålder (51% <12 år) med HBeAg-positiv CHB och ALAT > ULN men < 10 x ULN i två blodtester tagna ≥ 14 dagar isär under 6 månader före den första dosen av studieläkemedel. Patienter med cirros deltog inte i denna studie. Totalt 151 patienter utan avancerad fibros var randomiserade 2:1 till Pegasys (grupp A, n=101) eller obehandlad kontroll (grupp B, n=50). Patienter med avancerad fibros behandlades med Pegasys (grupp C, n=10). Patienter i grupp A och C (n=111) behandlades med Pegasys en gång i veckan i 48 veckor enligt BSA-kategorier, och patienter i grupp B observerades under en period av 48 veckor (huvudsakliga observationsperioden). Patienter i grupp B hade valet att byta till behandling med Pegasys efter den huvudsakliga observationsperioden vecka 48. Samtliga patienter följdes upp under 24 veckor efter behandlingsslut (grupp A och C), eller efter den huvudsakliga observationsperioden (grupp B). Efter uppföljningsbesöket vecka 24 följdes patienter från grupp A, B och C under 5 år efter avslutad behandling. Svarefrekvensen i grupperna A och B vid uppföljningen vecka 24 presenteras i tabell 22. Effektsvar för Pegasys-behandling i grupp C var jämförbar med den som sågs i grupp A. För pediatrika patienter har effekt inte fastställts för HBV-genotyper andra än genotyper A-D.

Tabell 22: Serologiskt, virologiskt och biokemiskt svar hos pediatrika patienter med kronisk hepatit B

	Grupp A (Pegasys- behandling) (n=101)	Grupp B** obehandlade (n=50)	Odds Ratio (95% KI)	p-värde
HBeAg serokonversion	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT normalisering	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg serokonversion	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Förlust av HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Jämförbart med effektmått för HBV DNA < 10⁵ kopior/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IE/ml) = HBV-DNA (kopior/ml) / 5,26

** Patienter som bytt till Pegasys-behandling efter den huvudsakliga observationsperioden och före uppföljningen vecka 24 räknades som non-responders.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifierad av genotyp (A vs. non-A) och ALAT ursprungsvärde (< 5 x ULN och ≥ 5 x ULN)

² Fisher's Exact Test

Svarefrekvensen för HBeAG serokonversion var lägre hos patienter med HBV genotyp D, även hos patienter med ingen till minimal ökning i ALAT-nivåer före behandling (se tabell 23).

Tabell 23: HBeAg serokonversion (%) per HBV genotyp och ALAT-nivåer vid behandlingsstart

	Grupp A (Pegasys-behandling) (n=101)	Grupp B** obehandlade (n=50)	Odds Ratio (95% KI)
HBV genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1.0 (0,04, 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1, 101,2)
Övriga	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xULN - <1.5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1.5xULN - <2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* En subgrupp av patienter med genotyp D hade en högre andel ALAT före behandling < 1,5x ULN (13/31) jämfört med övriga genotypsgrupper (16/70).

** Patienter som bytte till Pegasys-behandling efter den huvudsakliga observationsperioden och före uppföljningen vecka 24 räknades som non-responders.

Explorativa analyser baserade på begränsade data visar att pediatrika patienter med större nedgång i HBV-DNA vid behandlingsvecka 12 var mer benägna att uppnå HBeAg serokonversion vid 24 veckors uppföljning (tabell 24).

Tabell 24: HBeAg serokonversion (%) i relation till nedgång i HBV-DNA-nivåer till vecka 12 av behandling med Pegasys, pediatrika patienter

	HBeAg serokonversions- frekvens	HBV-DNA (IE/ml) nedgång före behandlingsstart till behandlingsvecka 12		
		<1 log ₁₀ nedgång	1 - <2 log ₁₀ nedgång	≥2 log ₁₀ nedgång
Alla genotyper (n=101)				
Patienter som svarar på behandling	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp-A (n=9)				
Patienter som svarar på behandling	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp-B (n=21)				
Patienter som svarar på behandling	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp-C (n=34)				
Patienter som svarar på behandling	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp-D (n=31)				
Patienter som svarar på behandling	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronisk hepatit C

I den prövarinitierade CHIPS-studien (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) behandlades 65 barn och ungdomar (6-18 år) med kronisk HCV-infektion, med Pegasys 100 mikrogram/m² subkutant en gång i veckan och ribavirin 15 mg/kg/dag i 24 veckor (genotyp 2 och 3) eller 48 veckor (övriga genotyper). Preliminära och begränsade säkerhetsdata visade ingen klar avvikelse från den kända säkerhetsprofilen av kombinationen hos vuxna med kronisk HCV-infektion. Det är viktigt att påpeka att inga rapporter sågs avseende den potentiella påverkan på tillväxten. Effektnesultatet liknade dem som har rapporterats hos vuxna.

I studien NV17424 (PEDS-C) erhöll tidigare obehandlade patienter från 5 till 17 års ålder (55% <12 år gamla), med kompenserad CHC och detekterbart HCV RNA, behandling med Pegasys 180 mikrogram x kroppsyta/1,73 m² en gång i veckan i 48 veckor, med eller utan ribavirin 15 mg/kg/dag. Samtliga patienter följdes upp i 24 veckor efter avslutad behandling. Totalt fick 55 patienter initial kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin av vilka 51% var av kvinnligt kön, 82% var kaukasier och 82% var infekterade med HCV genotyp 1. Studiens effektnesultat för dessa patienter sammanfattas i tabell 25.

Tabell 25: Kvarstående virologiskt svar i studien NV17424

	Pegasys 180 mikrogram x kroppsyta/ 1,73 m² + ribavirin 15 mg/kg (n=55)*
Alla HCV genotyper**	29 (53%)
HCV genotyp 1	21/45 (47%)
HCV genotyp 2 och 3	8/10 (80%)

*Dessa utfall avser odetekterbara HCV RNA definierade som HCV RNA mindre än 50 IE/ml vid 24 veckor efter behandling mätt med AMPLICOR HCV test v2.

**Den planerade behandlingstiden var 48 veckor oavsett genotyp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en enstaka subkutan injektion av Pegasys 180 mikrogram hos friska individer är serumkoncentrationen av peginterferon alfa-2a mätbar inom tre till sex timmar. Inom 24 timmar har cirka 80% av maximala serumkoncentrationen nåtts. Absorptionen av Pegasys är fördröjd, med maximala serumkoncentrationer erhållna 72 till 96 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten av Pegasys är 84% och liknar den som ses med interferon alfa-2a.

Distribution

Peginterferon alfa-2a återfinns huvudsakligen i blodet och i extracellulära vätskan vilket ses på distributionsvolymen vid steady-state (V_d) som är 6 till 14 liter i människa efter intravenös administrering. Från massbalans studier, vävnadsdistribution och helkroppsaautoradioluminografi hos råttor ses att peginterferon alfa-2a distribueras till lever, njure och benmärg förutom att det är högkoncentrerat i blod.

Metabolism

Metabolismen av Pegasys är inte fullständigt karakteriserad, men studier hos råttor indikerar att njurarna är ett dominerande organ för utsöndring av radioaktivt märkt material.

Eliminering

Hos människa är systemiskt clearance för peginterferon alfa-2a ungefär 100 gånger lägre än för naturligt interferon alfa-2a. Efter intravenös administrering är den terminala halveringstiden för peginterferon alfa-2a hos friska försökspersoner ungefär 60 till 80 timmar, jämfört med tre till fyra

timmar för standardinterferon. Den terminala halveringstiden efter subkutan administrering hos patienter är längre med ett medelvärde på 160 timmar (84 till 353 timmar). Den terminala halveringstiden reflekterar förmodligen inte enbart eliminationsfasen av substansen, utan kan även reflektera den fördröjda absorptionen av Pegasys.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponering av Pegasys ökar dosproportionellt hos friska individer och hos patienter med kronisk hepatit B eller C vid dosering en gång per vecka.

Hos patienter med CHB eller CHC ackumuleras serumkoncentrationerna av peginterferon alfa-2a två till tre gånger efter sex till åtta veckors behandling vid dosering en gång per vecka, jämfört med koncentrationerna efter en enstaka dos. Det sker ingen ytterligare ackumulering efter åtta veckors behandling vid dosering en gång per vecka. Förhållandet mellan högsta och lägsta värde (peak to trough ratio) efter 48 veckors behandling är ungefär 1,5 till 2. Serumkoncentrationerna av peginterferon alfa-2a bibehålls under en hel vecka (168 timmar).

Patienter med nedsatt njurfunktion

En klinisk prövning utvärderade 50 patienter med kronisk hepatit C med måttligt (kreatininclearance 30 till 50 ml/min) eller gravt (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, eller patienter med terminal njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) där kronisk hemodialys var nödvändig. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan visade en liknande exponering av peginterferon alfa-2a som patienter med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med Pegasys 180 mikrogram en gång i veckan visade en 60 % högre exponering av peginterferon alfa-2a än patienter med normal njurfunktion. En lägre dos på 135 mikrogram Pegasys en gång i veckan rekommenderas därför till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hos 13 patienter med ESRD där kronisk hemodialys var nödvändigt, resulterade behandling med Pegasys 135 mikrogram en gång i veckan till en 34 % lägre exponering av peginterferon alfa-2a än hos patienter med normal njurfunktion. Dock har flera oberoende studier visat att en dos på 135 mikrogram är säker, effektiv och väl tolererad hos patienter med ESRD (se avsnitt 4.2).

Kön

Farmakokinetiken för Pegasys efter en enstaka subkutan injektion var jämförbar mellan friska kvinnor och män.

Pediatrik population

Pegasys farmakokinetik har karakteriserats hos pediatrika patienter med CHB (YV25718) och hos pediatrika patienter med CHC (NR16141) med användning av populationsfarmakokinetik. I båda studierna var Pegasys orala clearance och orala distributionsvolym linjärt relaterade till kroppsstorlek, dvs. antingen kroppsytan (NR16141) eller kroppsvikt (YV25718).

Från studien YV25718 deltog totalt 31 pediatrika patienter i åldern 3 till 17 år med CHB i den farmakokinetiska substudien och fick Pegasys doserat enligt kategori kroppsytan. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen var den genomsnittliga exponeringen (AUC) under doseringsintervallen för varje kategori kroppsytan jämförbar med den som observerades hos vuxna som fick doseringen 180 mikrogram.

Från studie NR16141 fick 14 barn i åldern 2 till 8 år med CHC Pegasys i monoterapi, i dosen 180 mikrogram x barnets kroppsytan/1,73 m². Den PK-modell som utvecklades på basen av denna studie visar en linjär relation mellan kroppsytan och oralt clearance i det studerade åldersintervallet. Ju mindre kroppsytan barnet har, desto lägre clearance av läkemedlet och desto högre resulterande exponering. Genomsnittlig exponering (AUC) under doseringsintervallen predikteras att bli 25% till 70% högre än vad som observerats hos vuxna som får 180 mikrogram fast dosering.

Äldre personer

Hos individer äldre än 62 år var absorptionen av Pegasys efter en enstaka subkutan injektion på 180 mikrogram mer långsam men fortfarande med depåkaraktär jämfört med unga friska

försökspersoner (t_{\max} 115 timmar hos personer äldre än 62 år jämfört med 82 timmar, hos yngre personer). AUC ökade något hos personer över 62 år (1663 jämfört med 1295 ng*timme/ml) medan maxkoncentrationerna (9,1 jämfört med 10,3 ng/ml) var jämförbara hos äldre respektive unga. Baserat på exponering, farmakodynamiskt svar och tolerabilitet behövs ingen lägre dos av Pegasys till äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Pegasys var jämförbar hos friska försökspersoner och patienter med hepatit B eller C. Cirrotiska (Child-Pugh grad A) och icke-cirrotiska patienter uppvisade jämförbara exponeringar och farmakokinetiska profiler.

Administreringsställe

Subkutan administrering av Pegasys ska begränsas till buken och låret, eftersom absorptionsgraden baserat på AUC var cirka 20% till 30% högre vid injektion i buken och låret. Exponeringen av Pegasys minskade i studier där Pegasys administrerades i armen jämfört med vid administrering i buken och låret.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska toxicitetsstudier med Pegasys begränsas av att interferoner är speciesspecifika. Akuta och kroniska toxicitetsstudier har utförts med cynomolgusapor, och fynden som observerades hos djuren som fått peginterferon alfa-2a var av likartad natur som hos de som fått interferon alfa-2a.

Reproduktionstoxicitetsstudier har inte utförts med Pegasys. I likhet med andra alfainterferoner observerades en förlängning av menstruationscykeln, efter administrering av peginterferon alfa-2a, hos honapor. Behandling med interferon alfa-2a resulterade i en statistiskt signifikant ökning i abortframkallande aktivitet i rhesusapa. Trots att inga teratogena effekter sågs vid födsel av den fullgångna avkomman, kan biverkningar hos människa inte uteslutas.

Pegasys plus ribavirin

Då Pegasys gavs i kombination med ribavirin sågs inga effekter hos apor som inte tidigare setts med någon av de aktiva substanserna var för sig. Den huvudsakliga behandlingsrelaterade förändringen var reversibel mild till måttlig anemi, där svårighetsgraden var större än vad som erhöles med någon av de aktiva substanserna var för sig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Polysorbat 80
Bensylalkohol
Natriumacetat
Ättiksyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
3 år.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
4 år.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (silikoniserat typ I glas) med en gummikolv och gummiförlutning (butylgummi laminerad med en fluorpolymer på den sida som är i kontakt med produkten). En nål är bipackad.

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är märkt med graderingar motsvarande doser på 90 mikrogram, 65 mikrogram, 45 mikrogram, 30 mikrogram, 20 mikrogram och 10 mikrogram. Tillhandahålls i förpackningar om 1 förfylld spruta.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är märkt med graderingar motsvarande doser på 135 mikrogram, 90 mikrogram och 45 mikrogram. Tillhandahålls i förpackningar om 1, 4 eller i multipack med 12 (2 förpackningar om 6) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är märkt med graderingar motsvarande doser på 180 mikrogram, 135 mikrogram och 90 mikrogram. Tillhandahålls i förpackningar om 1, 4 eller i multipack med 12 (2 förpackningar om 6) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionslösningen är enbart avsedd för engångsbruk. Kontrollera den före administrering med avseende på partiklar och missfärgning.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 20 juni 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juni 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - 1 x 180 µg INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 1 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
180 mikrogram/1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -4 x 180 µg INJEKTIONSFLASKOR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 1 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
4 injektionsflaskor
180 mikrogram/1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

180 µg INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pegasys 180 µg injektionsvätska
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

180 µg/1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -1 x 90 µg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 90 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta +1 injektionsnål
90 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/017

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 90 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

90 µg FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pegasys 90 µg injektionsvätska
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

90 µg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -1 x 135 µg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta +1 injektionsnål
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 135 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -4 x 135 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
4 förfyllda sprutor + 4 injektionsnålar
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 135 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -6 x 135 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR (UTAN BLUE BOX) -
Multiförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
6 förfyllda sprutor + 6 injektionsnålar
135 mikrogram/0,5 ml
Komponenterna i multiförpackningen säljs ej separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

pegasys 135 mcg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -12 x 135 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR (MED BLUE BOX) -
Multiförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
Multiförpackning: 12 (2 förpackningar om 6) förfyllda sprutor + 12 injektionsnålar
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

pegasys 135 mcg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

135 µg FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pegasys 135 µg injektionsvätska
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

135 µg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -1 x 180 µg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta + 1 injektionsnål
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG -4 x 180 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
4 förfyllda sprutor + 4 injektionsnålar
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -6 x 180 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR (UTAN BLUE BOX) -
Multiförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
6 förfyllda sprutor + 6 injektionsnålar
180 mikrogram/0,5 ml
Komponenterna i multiförpackningen säljs ej separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG -12 x 180 µg FÖRFYLLEDA SPRUTOR (MED BLUE BOX) -
Multiförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, polysorbat 80, bensylalkohol (se bipacksedeln för ytterligare information), natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning
Multiförpackning: 12 (2 förpackningar om 6) förfyllda sprutor + 12 injektionsnålar
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/221/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

pegasys 180 mcg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

180 µg FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pegasys 180 µg injektionsvätska
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

180 µg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning peginterferon alfa-2a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pegasys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pegasys
3. Hur du använder Pegasys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pegasys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pegasys är och vad det används för

Pegasys innehåller den aktiva substansen peginterferon alfa-2a, som är ett långtidsverkande interferon. Interferon är ett protein som påverkar kroppens immunsystem och hjälper på så sätt till att bekämpa infektioner och allvarliga sjukdomar. Pegasys används för behandling av kronisk hepatit B eller kronisk hepatit C hos vuxna. Det används också för behandling av kronisk hepatit B hos barn och ungdomar från 3 års ålder och kronisk hepatit C hos barn och ungdomar från 5 års ålder som inte har behandlats tidigare. Både kronisk hepatit B och C är virusinfektioner i levern.

Kronisk hepatit B: Pegasys används vanligen som enda läkemedel.

Kronisk hepatit C: Pegasys används i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC).

Se även bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

2. Vad du behöver veta innan du använder Pegasys

Använd inte Pegasys

- om du är allergisk mot peginterferon-alfa-2a, mot interferon över huvud taget eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du någon gång haft en hjärtattack eller vårdats på sjukhus för allvarlig bröstsmärta under de senaste sex månaderna.
- om du har så kallad autoimmun hepatit.
- om du har långt framskriden leversjukdom och din lever inte fungerar ordentligt (t ex din hud har blivit gul).
- om patienten är ett barn under 3 års ålder.
- om patienten är ett barn som någon gång haft allvarliga psykiatriska tillstånd som svår depression eller tankar på att begå självmord.
- om du är infekterad med både hepatit C-virus och humant immunbristvirus (HIV) och din lever inte fungerar normalt (t ex om din hud har blivit gul).
- om du behandlas med telbivudin, ett läkemedel för hepatit B-infektion (se ”Andra läkemedel och Pegasys”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Pegasys

- om du haft en allvarlig psykisk sjukdom.
- om du någon gång har haft depression eller symtom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet etc.) .
- om du är vuxen och har eller har haft ett missbruk (t ex alkohol eller narkotika).
- om du har psoriasis; tillståndet kan förvärras vid behandling med Pegasys.
- om du förutom hepatit B eller C har andra leverproblem.
- om du lider av diabetes eller högt blodtryck; din läkare kan be dig att göra en synundersökning.
- om du har fått veta att du har Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom.
- om du har sköldkörtelsjukdom som inte är väl kontrollerad med läkemedel.
- om du någon gång har haft blodbrist.
- om du har fått ett organtransplantat (lever eller njure) eller om det planeras i nära framtid.
- om du samtidigt är infekterad med HIV och behandlas med HIV-läkemedel.
- om du har fått avbryta tidigare behandling av hepatit C på grund av blodbrist eller låga blodvärden.

När du har påbörjat Pegasys-behandlingen, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal:

- om du utvecklar symtom som hör till depression (t ex känslor av svårmod, nedslagenhet etc.) (se avsnitt 4).
- om du drabbas av synförändringar.
- om du utvecklar symtom som tyder på förkylning eller andra luftvägsbesvär (som hosta, feber eller andningssvårigheter).
- om du tror att du håller på att få en infektion (t ex lunginflammation), eftersom du tillfälligt kan löpa större risk att få en infektion när du behandlas med Pegasys.
- om du utvecklar tecken på blödningar eller ovanliga blåmärken, tag genast kontakt med din läkare.
- om du utvecklar tecken på allvarliga allergireaktioner (exempelvis andningssvårigheter, väsande andning eller nässelfeber) medan du använder läkemedlet, se till att du omedelbart får medicinsk vård.
- om du utvecklar symtom på Vogt-Koyanagi-Harada syndrom: kombination av besvär av nackstelhet, huvudvärk, förlust av färg i hud eller hår, ögonsjukdom (såsom dimsyn), och/eller onormal hörsel (såsom ringningar i öronen).

Under behandlingen kommer din läkare att regelbundet ta blodprover för att kontrollera förändringar av dina vita blodkroppar (celler som bekämpar infektioner), röda blodkroppar (celler som transporterar syre), blodplättar (celler som gör att blodet koagulerar), leverfunktion, glukos (blodsockernivåer) eller förändringar i andra laborativvärden.

Problem med tänder och tandkött, vilket kan leda till tandlossning, har rapporterats hos patienter som fått Pegasys i kombinationsbehandling med ribavirin. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig effekt på tänderna och munnens slemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen Pegasys och ribavirin. Du ska borsta dina tänder noggrant två gånger om dagen och ha regelbundna tandläkarundersökningar. Vidare kan vissa patienter kräkas. Om detta inträffar ska du se till att noggrant skölja munnen efteråt.

Barn och ungdomar

Användningen av Pegasys är begränsad till barn och ungdomar med kronisk hepatit C från 5 års ålder eller barn och ungdomar med kronisk hepatit B från 3 års ålder. Pegasys ska inte ges till barn under 3 års ålder eftersom det innehåller benzyalkohol och kan orsaka toxiska och allergiska reaktioner hos dessa barn.

- **Om ditt barn har eller tidigare har haft en psykisk störning, tala med din läkare som kommer att kontrollera om ditt barn får tecken eller symtom på depression (se avsnitt 4).**
- **Ditt barn kan växa och utvecklas långsammare när det får Pegasys (se avsnitt 4).**

Andra läkemedel och Pegasys

Använd inte Pegasys om du tar telbivudin (se ”Använd inte Pegasys”) eftersom kombinationen av dessa läkemedel ökar risken för att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller

brännande känsla i armar och/eller ben). Kombinationen av Pegasys med telbivudin är därför kontraindicerad. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du behandlas med telbivudin. Tala om för din läkare om du använder läkemedel mot astma, eftersom dosen för ditt astmaläkemedel eventuellt behöver ändras.

Patienter som också har HIV-infektion: Tala om för din läkare om du tar behandling mot HIV. Mjölksyraacidosis och försämrad leverfunktion är biverkningar som setts vid högaktiv antiretroviral behandling (HAART), mot HIV. Om du får HAART kan tillägg av Pegasys + ribavirin öka dina risker att få mjölksyraacidosis eller leversvikt. Din läkare kommer att undersöka om du har tecken eller symtom på dessa tillstånd. Patienter som får zidovudin i kombination med ribavirin och alfa-interferoner har en ökad risk att utveckla anemi (blodbrist). Patienter som får azatioprin i kombination med ribavirin och peginterferon har en ökad risk att utveckla allvarliga blodrubbnings. Se till att även läsa bipacksedeln för ribavirin.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kanske ska ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Då Pegasys ges i kombination med ribavirin måste såväl kvinnliga som manliga patienter vidta särskild försiktighet i sin sexuella aktivitet om det finns någon risk att graviditet kan uppkomma, eftersom ribavirin kan vara mycket skadligt för det ofödda barnet:

- om du är en fertil **kvinn**a som tar Pegasys i kombination med ribavirin måste du ha ett negativt graviditetstest innan behandlingen inleds, en gång per månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar behandlingen samt under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Detta kan diskuteras med din läkare.
- om du är en **man** som tar Pegasys i kombination med ribavirin måste du använda kondom om du har samlag med en gravid kvinna. Detta minskar risken för att ribavirin stannar kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid, men i fertil ålder måste hon ta ett graviditetstest en gång i månaden under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din partner måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar behandlingen samt under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Detta kan diskuteras med din läkare.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk hos människa. Därför ska du inte amma ett spädbarn om du tar Pegasys. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska motsvarande informationstext för läkemedel som innehåller ribavirin observeras.

Se även bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte maskiner om du får yrsel eller känner dig dåsig, trött eller förvirrad då du tar Pegasys.

Bensylalkohol

Pegasys innehåller 10 mg bensylalkohol i varje injektionsflaska vilket motsvarar 10 mg/ml.

Bensylalkohol kan orsaka förgiftningsreaktioner och allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har förknippats med risken för allvarliga biverkningar inklusive andningsproblem (så kallat "kippandningssyndrom") hos småbarn. Pegasys får inte ges till för tidigt födda barn, nyfödda eller småbarn upp till 3 års ålder.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är gravid eller ammar, eller om du har en leversjukdom eller njursjukdom. Anledningen är att stora mängder bensylalkohol kan lagras i din kropp och kan orsaka biverkningar (så kallad "metabolisk acidosis").

Natrium

Pegasys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, vilket är nästintill "natriumfritt".

3. Hur du använder Pegasys

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Pegasys dosering

Din läkare har bestämt den exakta dosen Pegasys och kommer att tala om för dig hur ofta du ska ta det. Dosen kan ändras under behandlingen om det bedöms som nödvändigt. Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Enbart Pegasys används endast om du av någon anledning inte kan ta ribavirin.

Pegasys givet som enda läkemedel eller i kombination med ribavirin ges vanligen i doseringen 180 mikrogram en gång i veckan.

Behandlingstidens längd för kombinationsbehandling varierar från 4 till 18 månader beroende på vilket virus du är infekterad med, på hur du svarar på behandlingen och om du har behandlats tidigare. Kontrollera med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden.

Pegasysinjektioner tas normalt vid sänggåendet.

Användning hos barn och ungdomar

Din läkare har bestämt den exakta dosen Pegasys för ditt barn och kommer att tala om hur ofta det ska användas. Den vanliga dosen av Pegasys är baserad på ditt barns längd och vikt. Dosen kan ändras under behandlingen om det bedöms som nödvändigt. Det rekommenderas att Pegasys förfyllda sprutor används till barn och ungdomar eftersom de möjliggör dosjustering. Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Behandlingstidens längd för kombinationsbehandling hos barn med kronisk hepatit C varierar från 6 till 12 månader beroende på vilket virus ditt barn är infekterat med och hur barnet svarar på behandlingen. Vid kronisk hepatit B är behandlingstidens längd med Pegasys 48 veckor. Kontrollera med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden. Pegasysinjektioner tas normalt vid sänggåendet.

Pegasys är avsett för subkutan injektion (under huden). Detta innebär att Pegasys injiceras med en kort injektionsnål i fettlagret under huden i magen eller låret. Om du injicerar läkemedlet själv så kommer du att bli instruerad hur du ska ta injektionen. Det finns en detaljerad beskrivning i slutet av denna bipacksedel (se "Hur man injicerar Pegasys").

Använd Pegasys exakt som din läkare ordinerat, under den tid läkaren föreskrivit. Om du upplever att effekten av Pegasys är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Kombinationsbehandling med ribavirin vid kronisk hepatit C

Vid kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin ska du följa de doseringar som din läkare rekommenderat.

Kombinationsbehandling med andra läkemedel vid kronisk hepatit C

Vid kombinationsbehandling med Pegasys ska du följa de doseringar som din läkare rekommenderat och även läsa bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Om du använt för stor mängd av Pegasys

Kontakta din läkare eller apotekspersonal så snabbt som möjligt.

Om du har glömt att ta Pegasys

Om du glömt att ta din injektion 1-2 dagar efter att du skulle ha tagit den, ska du injicera den rekommenderade dosen så snart som möjligt. Ta din nästa injektion på nästa schemalagda dag.

Om du glömt att ta din injektion 3 till 5 dagar efter att du skulle ha tagit den, ska du injicera den rekommenderade dosen så snart som möjligt. Ta dina nästföljande doser med 5 dagars intervall tills du åter kommer på din vanliga schemalagda veckodag.

Som ett exempel: Din ordinarie veckovisa Pegasysinjektion är på måndagar. På fredagen kommer du ihåg att du glömde ta injektionen i måndags (4 dagar sent). Du ska injicera din vanliga dos omedelbart på fredag och ta nästa injektion på onsdag (5 dagar efter fredagsdosen). Din nästa injektion kommer på måndagen, 5 dagar efter onsdagsinjektionen. Nu är du tillbaka på din vanliga, schemalagda dag, och ska fortsätta att ta injektionerna varje måndag.

Om du märker att du glömt ta din injektion 6 dagar efter att du skulle tagit den, ska du vänta och ta din dos nästa dag på din vanliga, schemalagda dag.

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du behöver någon hjälp med hur du ska hantera en glömd Pegasysdos.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Pegasys, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra så som tankar om att hota andra till livet). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akut vård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Några barn och ungdomar som behandlades med Pegasys för kronisk hepatit B i 48 veckor växte eller ökade inte i vikt som förväntat. Det är ännu inte känt om de kommer återgå till sin beräknade längd och vikt efter fullföljd behandling.

Några barn och ungdomar med kronisk hepatit C som behandlades upp till ett år med Pegasys i kombination med ribavirin växte eller ökade inte i vikt som förväntat. Även om de flesta barnen återgick till sin beräknade längd inom två år efter fullföljd behandling, och majoriteten av de återstående barnen inom sex år efter fullföljd behandling, är det fortfarande möjligt att Pegasys kan påverka den slutliga längden som vuxen.

Kontakta omedelbart din läkare om du upptäcker någon av följande biverkningar: allvarlig bröstsmärta, ihärdig hosta, oregelbundna hjärtslag; andningsbesvär, förvirring, depression, allvarliga magsmärter, blod i avföring (eller svart tjärartad avföring), allvarlig näsblödning; feber eller frossa; problem med synen. Dessa biverkningar kan vara allvarliga och du kan behöva medicinsk vård omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar vid kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba fler än 1 av 10 personer) är:

Metabolism (ämnesomsättning): Nedsatt aptit

Psyksiska störningar och nervsystemet: Känna sig deprimerad (nedstämdhet, tycka illa om sig själv eller känna hopplöshet), ångest, sömnsvårigheter, huvudvärk, koncentrationssvårigheter och yrsel

Andningsvägar: Hosta, andfåddhet

Matsmältningssystemet: Diarré, illamående, buksmärta

Hud: Håravfall och hudreaktioner (inklusive klåda, hudinflammation och torr hud)

Muskler och skelett: Smärta i leder och muskler

Allmänna symtom: Feber, svaghet, trötthet, skakningar, frossa, smärta, irritation vid injektionsstället, irritabilitet (lätt att bli upprörd)

Vanliga biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 10 personer) är:

Infektioner: Svamp-, virus- och bakterieinfektioner. Övre luftvägsinfektion, bronkit (luftrörsinfektion), svampinfektion i munnen och herpes (en vanlig återkommande virusinfektion som påverkar läpparna, mun)

Blodet: Minskat antal blodplättar (påverkar levringsförmågan), anemi (minskat antal röda blodkroppar) och förstörade lymfkörtlar

Hormonsystemet: Överaktivitet och underaktivitet av sköldkörteln

Psyksiska störningar och nervsystemet: Humörsvängningar/ känslomässiga förändringar, aggressivitet, nervositet, minskad sexlust, dåligt minne, svimning, minskad muskelstyrka, migrän, domningar, stickningar, brännande känsla, darrningar, smakförändringar, mardrömmar, sömnlighet

Ögon: Dimsyn, ögonsmärta, ögoninflammation och torra ögon

Öron: Öronsmärta

Hjärta och blodkärl: Snabb hjärtrytm, hjärtklappning, svullna armar och ben rodnad

Andningsvägar: Andfåddhet vid ansträngning, näsblödning, inflammation i näsa och hals, infektion i näsan och i bihålorna (luftfyllda utrymmen som finns i skelettet i huvudet och ansiktet), rinnsnuva, halsont

Matsmältningssystemet: Kräkning, matsmältningsproblem, sväljsvårigheter, munsår, blödande tandkött, inflammation i tungan och munnen, väderspänningar (gaser i magen), muntorrhet och viktnedgång

Hud: Utslag, ökad svettning, psoriasis, nässelfeber, eksem, känslighet mot solljus, nattliga svettningar

Muskler och skelett: Ryggsmärta, ledinflammation, muskelsvaghet, bensmärta, nacksmärta, muskelvärk, muskelkramper

Reproduktionsorgan: Impotens (oförmåga att bibehålla erektion)

Allmänna symtom: Bröstmärta, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla (inte må bra), dvala, blodvallningar, törst

Mindre vanliga biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 100 personer) är:

Infektioner: Lunginfektion, hudinfektioner

Benigna (godartade) och maligna (elakartade) neoplasier (tumörbildningar): Levertumör

Immunsystemet: Sarkoidos (områden av inflammerad vävnad som uppkommer i hela kroppen), inflammation av sköldkörteln

Hormonsystemet: Diabetes (högt blodsocker)

Metabolism (ämnesomsättning): Dehydrering

Psyksiska störningar och nervsystemet: Självordstankar, hallucinationer (allvarliga problem med personligheten och försämring av normal social funktion), perifer neuropati (nervstörning som påverkar armar och ben)

Ögon: Näthinneblödning (ögats baksida)

Öron: Hörselnedsättning

Hjärta och blodkärl: Högt blodtryck

Andningsvägar: Väsande andning

Matsmältningssystemet: Blödning i magtarmkanalen

Lever: Nedsatt leverfunktion

Sällsynta biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer) är:

Infektioner: Infektion i hjärtat, infektion i ytterörat

Blodet: Allvarlig minskning av röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar

Immunsystemet: Allvarliga allergireaktioner, systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppen angriper sina egna celler), reumatoid artrit (en autoimmun sjukdom)

Hormonsystemet: Diabetesketoacidosis, en komplikation vid okontrollerad diabetes

Psykiska störningar och nervsystemet: Självmord, psykotiska störningar (allvarliga problem med personligheten och försämring av normal social funktion), koma (en djup förlängd medvetslöshet), kramper, ansiktsförlamning (svaghet i ansiktsmuskeln)

Ögon: Inflammation och svullnad av synnerven, inflammation i näthinnan, sår på hornhinnan

Hjärta och blodkärl: Hjärtattack, hjärtsvikt, hjärtsmärta, snabb hjärtrytm, rytmrubbningar eller inflammation i hjärtsäcken eller i hjärtmuskulaturen, hjärnblödning och kärlinflammation

Andningsvägar: Interstitiell pneumoni (lunginflammation inkluderande dödlig utgång), blodpropp i lungan

Matsmältningssystemet: Magsår, inflammation i bukspottkörteln

Lever: Leversvikt, inflammation i gallgångar, fettlever

Muskler och skelett: Muskelinflammation

Njurar: Njursvikt

Skador och förgiftningar: Överdoser

Mycket sällsynta biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer) är:

Blodet: Aplastisk anemi (oförmåga hos benmärgen att producera röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar)

Immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopen purpura (ökat antal blåmärken, blödning, minskat antal blodplättar, anemi (blodbrist) och extrem svaghet)

Ögon: Synnedsättning

Hud: Toxisk epidermal nekrolys/ Stevens Johnson Syndrom/ Erythema multiforme/ (ett spektrum av utslag med varierande allvarlighetsgrad inklusive dödsfall som kan vara förknippat med blåsor i munnen, näsan, ögonen och andra slemhinnor samt att huden på berört område stöts av), angioödem (svullnad i hud och slemhinnor)

Biverkningar med okänd frekvens:

Blodet: Ren erythrocytopeni (en allvarlig form av anemi (blodbrist) då produktionen av röda blodkroppar minskar eller upphör). Det kan resultera i symptom såsom känsla av kraftig trötthet med brist på energi

Immunsystemet: Vogt Koyanagi Harada syndrom – en sällsynt sjukdom som kännetecknas av förlust av syn och hörsel och hudpigmentering, avstötning av lever- och njurtransplantat

Psykiska störningar och nervsystemet: Mani (episoder av överdriven förhöjd sinnesstämning) och bipolära sjukdomar (episoder av överdriven förhöjd sinnesstämning omväxlande med nedstämdhet och hopplöshet), tankar på att hota andra till livet, slaganfall

Ögon: Sällsynt form av näthinneavlossning med vätska i näthinnan

Hjärta och blodkärl: Perifer ischemi (otillräcklig blodtillförsel till extremiteterna)

Matsmältningssystemet: Ischemisk kolit (otillräcklig blodtillförsel till tarmarna), förändrad färg på tungan

Muskler och skelett: Allvarlig muskelskada och smärta

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros).

Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter att behandlingen med Pegasys påbörjats.

Om Pegasys används som enda läkemedel vid hepatit B eller C är det mindre troligt att vissa biverkningar uppkommer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pegasys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att injektionsflaskan eller förpackningen har skadats, om lösningen är grumlig, om det flyter omkring partiklar, eller om läkemedlet har någon annan färg än färglös till ljusgul.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är peginterferon alfa-2a. Varje injektionsflaska med 1,0 ml lösning innehåller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, polysorbit 80, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pegasys finns tillgängligt som injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska (1 ml). Det finns i förpackningar som innehåller 1 eller 4 injektionsflaskor för engångsbruk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Hur man injicerar Pegasys

Följande instruktioner beskriver hur man använder Pegasys injektionsflaskor för engångsbruk för att injicera sig själv eller sitt barn. Läs instruktionerna noga och följ dem steg för steg. Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur man tar injektionerna.

Förberedelser

Tvätta händerna noggrant innan du tar i någon av sakerna.

Samla ihop det som behövs innan du börjar:

Finns med i förpackningen:

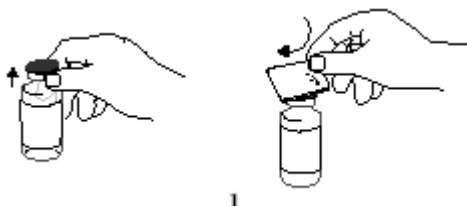
- en injektionsflaska med Pegasys injektionsvätska, lösning

Finns inte med i förpackningen:

- en 1 ml spruta
- en lång nål för att dra upp Pegasys ur injektionsflaskan
- en kort nål för den subkutana injektionen
- injektionstork
- steril kompress
- plåster
- en behållare för riskavfallet

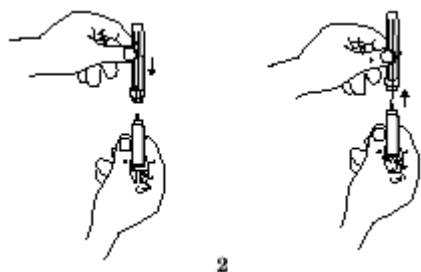
Hur man mäter upp Pegasys-dosen

- Ta bort skyddshöljet från Pegasys injektionsflaskan. **(1)**.



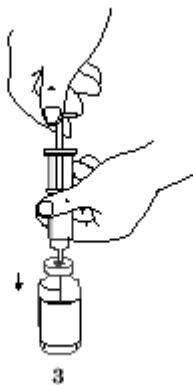
- Tvätta gummimembranet på injektionsflaskan med en injektionstork.
Du kan spara injektionstorken för att rengöra hudområdet där du ska injicera Pegasys.

- Ta ut sprutan ur förpackningen. Rör inte sprutans spets.
- Ta den långa nålen och sätt fast den hårt på sprutans spets. **(2)**.

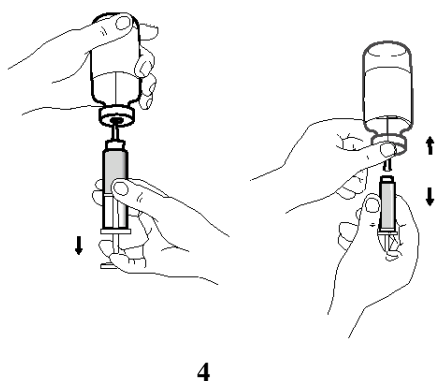


- Ta bort skyddshylsan från nålen utan att vidröra nålen och håll sprutan med nålen i handen.

- För in nålen genom gummimembranet på Pegasys injektionsflaska. (3).

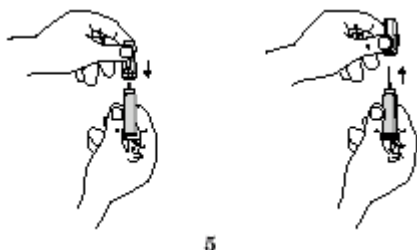


- Håll injektionsflaskan och sprutan i en hand och vänd injektionsflaskan och sprutan upp och ner. (4).



Med sprutan pekande uppåt, se till att nålens spets är i Pegasys-lösningen. Din andra hand är fri att röra sprutans kolv.

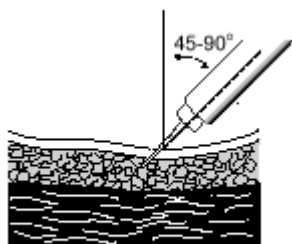
- Dra långsamt tillbaka sprutans kolv och dra upp lite mer än den av läkaren förskrivna dosen in i sprutan.
- Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekandes uppåt, ta av sprutan från den långa nålen medan nålen stannar i injektionsflaskan och utan att nudda sprutspetsen.
- Ta den korta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutans spets. (5).



- Ta av skyddshöljet från sprutans nål.
- Kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor ska kolven dras tillbaka något. Håll sprutan med nålen uppåt, för att få bort luftbubblorna. Knacka försiktigt på sprutan så att bubblorna åker upp till toppen. Skjut sakta upp sprutkolven till den korrekta dosen. Sätt tillbaka skyddshylsan på nålen och lägg sprutan i horisontalläge tills den ska användas.
- Låt injektionsvätskan bli rumstempererad före injektion eller värm sprutan mellan händerna.
- Kontrollera vätskan genom att titta på den före användningen; använd den inte om den är missfärgad eller om det finns lösa partiklar i den. Nu är du färdig att ta injektionen.

Hur man injicerar vätskan

- Välj det ställe på magen eller låret där du ska injicera (undvik naveln och midjelinjen). Använd ett nytt injektionsställe varje gång.
- Rengör och desinficera huden där du ska injicera med en injektionstork.
- Vänta tills huden har torkat.
- Ta bort skyddshylsan på nålen.
- Ta med ena handen tag om ett löst hudveck. Håll med andra handen sprutan som du skulle hålla en penna.
- Stick in nålen hela vägen i 45° till 90° vinkel i hudveck. (6).



6

- Injicera vätskan genom att försiktigt trycka ner kolven hela vägen.
- Dra nålen rakt ut från injektionsstället.
- Tryck mot injektionsstället med steril kompress i flera sekunder om nödvändigt.

Massera inte injektionsstället. Täck med plåster om det blöder.

Hur man gör sig av med injektionsmaterialet

Injektionssprutan, nålen och allt injektionsmaterial är avsett för engångsbruk och måste kastas efter injektionen. Gör dig av med sprutan och nålen på ett säkert sätt i en försluten behållare. Be din läkare, sjukhus eller apotekspersonal om en lämplig behållare.

Bipacksedel: Information till användaren

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

peginterferon alfa-2a

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pegasys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pegasys
3. Hur du använder Pegasys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pegasys ska förvaras
6. Förpackningen innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pegasys är och vad det används för

Pegasys innehåller den aktiva substansen peginterferon alfa-2a, som är ett långtidsverkande interferon. Interferon är ett protein som påverkar kroppens immunsystem och hjälper på så sätt till att bekämpa infektioner och allvarliga sjukdomar. Pegasys används för behandling av kronisk hepatit B eller kronisk hepatit C hos vuxna. Det används också för behandling av kronisk hepatit B hos barn och ungdomar från 3 års ålder och kronisk hepatit C hos barn och ungdomar från 5 års ålder som inte har behandlats tidigare. Både kronisk hepatit B och C är virusinfektioner i levern.

Kronisk hepatit B: Pegasys används vanligen som enda läkemedel.

Kronisk hepatit C: Pegasys används i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC).

Se även bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

2. Vad du behöver veta innan du använder Pegasys

Använd inte Pegasys

- om du är allergisk mot peginterferon-alfa-2a, mot interferon över huvud taget eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du någon gång haft en hjärtattack eller vårdats på sjukhus för allvarlig bröstsmärta under de senaste sex månaderna.
- om du har så kallad autoimmun hepatit
- om du har långt framskriden leversjukdom och din lever inte fungerar ordentligt (t ex att din hud har blivit gul).
- om patienten är ett barn under 3 års ålder.
- om patienten är ett barn som någon gång haft allvarliga psykiatriska tillstånd som svår depression eller tankar på att begå självmord.

- om du är infekterad med både hepatit C-virus och humant immunbristvirus (HIV) och din lever inte fungerar normalt (t ex om din hud har blivit gul).
- om du behandlas med telbivudin, ett läkemedel för hepatit B-infektion (se ”Andra läkemedel och Pegasys”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Pegasys

- om du haft en allvarlig psykisk sjukdom.
- om du någon gång har haft depression eller symtom som hör till depression (t ex känslor av svärmod, nedslagenhet etc.).
- om du är vuxen och har eller har haft ett missbruk (t ex alkohol eller narkotika).
- om du har psoriasis; tillståndet kan förvärras vid behandling med Pegasys.
- om du förutom hepatit B eller C har andra leverproblem.
- om du lider av diabetes eller högt blodtryck; din läkare kan be dig att göra en synundersökning.
- om du har fått veta att du har Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom. • om du har sköldkörtelsjukdom som inte är väl kontrollerad med läkemedel.
- om du någon gång har haft blodbrist.
- om du har fått ett organtransplantat (lever eller njure) eller om det planeras i nära framtid.
- om du samtidigt är infekterad med HIV och behandlas med HIV-läkemedel.
- om du har fått avbryta tidigare behandling av hepatit C på grund av blodbrist eller låga blodvärden.

När du har påbörjat Pegasys-behandlingen, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal:

- om du utvecklar symtom som hör till depression (t ex känslor av svärmod, nedslagenhet etc.) (se avsnitt 4).
- om du drabbas av synförändringar.
- om du utvecklar symtom som tyder på förkylning eller andra luftvägsbesvär (som hosta, feber eller andningssvårigheter).
- om du tror att du håller på att få en infektion (t ex lunginflammation), eftersom du tillfälligt kan löpa större risk att få en infektion när du behandlas med Pegasys.
- om du utvecklar tecken på blödningar eller ovanliga blåmärken, tag genast kontakt med din läkare.
- om du utvecklar tecken på allvarliga allergireaktioner (exempelvis andningssvårigheter, väsande andning eller nässelfeber) medan du använder läkemedlet, se till att du omedelbart får medicinsk vård.
- om du utvecklar symtom på Vogt-Koyanagi-Harada syndrom: kombination av besvär av nackstelhet, huvudvärk, förlust av färg i hud eller hår, ögonsjukdom (såsom dimsyn), och/eller onormal hörsel (såsom ringningar i öronen).

Under behandlingen kommer din läkare att regelbundet ta blodprover för att kontrollera förändringar av dina vita blodkroppar (celler som bekämpar infektioner), röda blodkroppar (celler som transporterar syre), blodplättar (celler som gör att blodet koagulerar), leverfunktion, glukos (blodsockernivåer) eller förändringar i andra laboratorievärden.

Problem med tänder och tandkött, vilket kan leda till tandlossning, har rapporterats hos patienter som fått Pegasys i kombinationsbehandling med ribavirin. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig effekt på tänderna och munnens slemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen Pegasys och ribavirin. Du ska borsta dina tänder noggrant två gånger om dagen och ha regelbundna tandläkarundersökningar. Vidare kan vissa patienter kräkas. Om detta inträffar ska du se till att noggrant skölja munnen efteråt.

Barn och ungdomar

Användningen av Pegasys är begränsad till barn och ungdomar med kronisk hepatit C från 5 års ålder eller barn och ungdomar med kronisk hepatit B från 3 års ålder. Pegasys ska inte ges till barn under 3 års ålder eftersom det innehåller benzyalkohol och kan orsaka toxiska och allergiska reaktioner hos dessa barn.

- **Om ditt barn har eller tidigare har haft en psykisk störning, tala med din läkare som kommer att kontrollera om ditt barn får tecken eller symtom på depression (se avsnitt 4).**
- **Ditt barn kan växa och utvecklas långsammare när det får Pegasys (se avsnitt 4).**

Andra läkemedel och Pegasys

Använd inte Pegasys om du tar telbivudin (se "Använd inte Pegasys") eftersom kombinationen av dessa läkemedel ökar risken för att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Kombinationen av Pegasys med telbivudin är därför kontraindicerad. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du behandlas med telbivudin. Tala om för din läkare om du använder läkemedel mot astma, eftersom dosen för ditt astmaläkemedel eventuellt behöver ändras.

Patienter som också har HIV-infektion: Tala om för din läkare om du tar behandling mot HIV. Mjölksyraacidosis och försämrad leverfunktion är biverkningar som setts vid högaktiv antiretroviral behandling (HAART), mot HIV. Om du får HAART kan tillägg av Pegasys + ribavirin öka dina risker att få mjölksyraacidosis eller leversvikt. Din läkare kommer att undersöka om du har tecken eller symtom på dessa tillstånd. Patienter som får zidovudin i kombination med ribavirin och alfa-interferoner har en ökad risk att utveckla anemi (blodbrist). Patienter som får azatioprin i kombination med ribavirin och peginterferon har en ökad risk att utveckla allvarliga blodrubbingar. Se till att även läsa bipacksedeln för ribavirin.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kanske ska ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Då Pegasys ges i kombination med ribavirin måste såväl kvinnliga som manliga patienter vidta särskild försiktighet i sin sexuella aktivitet om det finns någon risk att graviditet kan uppkomma, eftersom ribavirin kan vara mycket skadligt för det ofödda barnet:

- om du är en fertil **kvinn**a som tar Pegasys i kombination med ribavirin måste du ha ett negativt graviditetstest innan behandlingen inleds, en gång per månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar behandlingen samt under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Detta kan diskuteras med din läkare.
- om du är en **man** som tar Pegasys i kombination med ribavirin måste du använda kondom om du har samlag med en gravid kvinna. Detta minskar risken för att ribavirin stannar kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid, men i fertil ålder måste hon ta ett graviditetstest en gång i månaden under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din partner måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar behandlingen samt under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Detta kan diskuteras med din läkare.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk hos människa. Därför ska du inte amma ett spädbarn om du tar Pegasys. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska motsvarande informationstext för läkemedel som innehåller ribavirin observeras.

Se även bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte maskiner om du får yrsel eller känner dig dåsig, trött eller förvirrad då du tar Pegasys.

Bensylalkohol

Pegasys innehåller 5 mg bensylalkohol i varje förfylld spruta vilket motsvarar 10 mg/ml.

Bensylalkohol kan orsaka förgiftningsreaktioner och allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har förknippats med risken för allvarliga biverkningar inklusive andningsproblem (så kallat "kippaningsyndrom") hos småbarn. Pegasys får inte ges till för tidigt födda barn, nyfödda eller småbarn upp till 3 års ålder.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är gravid eller ammar, eller om du har en leversjukdom eller njursjukdom. Anledningen är att stora mängder bensylalkohol kan lagras i din kropp och kan orsaka biverkningar (så kallad "metabolisk acidosis").

Natrium

Pegasys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, vilket är nästintill "natriumfritt".

3. Hur du använder Pegasys

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Pegasys dosering

Din läkare har bestämt den exakta dosen Pegasys och kommer att tala om hur ofta du ska ta det. Dosen kan ändras under behandlingen om det bedöms som nödvändigt. Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Enbart Pegasys används endast om du av någon anledning inte kan ta ribavirin.

Pegasys givet som enda läkemedel eller i kombination med ribavirin ges vanligen i doseringen 180 mikrogram en gång i veckan.

Behandlingstidens längd för kombinationsbehandling varierar från 4 till 18 månader beroende på vilket virus du är infekterad med, på hur du svarar på behandlingen och om du har behandlats tidigare. Kontrollera med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden.

Pegasysinjektioner tas normalt vid sänggåendet.

Användning hos barn och ungdomar

Din läkare har bestämt den exakta dosen Pegasys för ditt barn och kommer att tala om hur ofta det ska användas. Den vanliga dosen av Pegasys är baserad på ditt barns längd och vikt. Dosen kan ändras under behandlingen om det bedöms som nödvändigt. Det rekommenderas att Pegasys förfyllda sprutor används till barn och ungdomar eftersom de möjliggör dosjustering. Överskrid inte den rekommenderade dosen.

Behandlingstidens längd för kombinationsbehandling av barn med kronisk hepatit C varierar från 6 till 12 månader beroende på vilket virus ditt barn är infekterat med och hur barnet svarar på behandlingen. Vid kronisk hepatit B är behandlingstidens längd med Pegasys 48 veckor. Kontrollera med din läkare och följ den rekommenderade behandlingstiden. Pegasysinjektioner tas normalt vid sänggåendet.

Pegasys är avsett för subkutan injektion (under huden). Detta innebär att Pegasys injiceras med en kort injektionsnål i fettlagret under huden i magen eller låret. Om du injicerar läkemedlet själv så kommer du att bli instruerad hur du ska ta injektionen. Det finns en detaljerad beskrivning i slutet av denna bipacksedel (se "Hur man injicerar Pegasys").

Använd Pegasys exakt som din läkare ordinerat, under den tid läkaren föreskrivit. Om du upplever att effekten av Pegasys är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Kombinationsbehandling med ribavirin vid kronisk hepatit C

Vid kombinationsbehandling med Pegasys och ribavirin ska du följa de doseringar som din läkare rekommenderat.

Kombinationsbehandling med andra läkemedel vid kronisk hepatit C

Vid kombinationsbehandling med Pegasys ska du följa de doseringar som din läkare rekommenderat och även läsa bipacksedeln för andra läkemedel som används i kombination med Pegasys.

Om du använt för stor mängd av Pegasys

Kontakta din läkare eller apotekspersonal så snabbt som möjligt.

Om du har glömt att ta Pegasys

Om du glömt att ta din injektion 1 eller 2 dagar efter att du skulle ha tagit den, ska du injicera den rekommenderade dosen så snart som möjligt. Ta din nästa injektion på nästa schemalagda dag.

Om du glömt att ta din injektion 3 till 5 dagar efter att du skulle ha tagit den, ska du injicera den rekommenderade dosen så snart som möjligt. Ta dina nästföljande doser med 5 dagars intervall tills du åter kommer på din vanliga schemalagda veckodag.

Som ett exempel: Din ordinarie veckovisa Pegasysinjektion är på måndagar. På fredagen kommer du ihåg att du glömde ta injektionen i måndags (4 dagar sent). Du ska injicera din vanliga dos omedelbart på fredag och ta nästa injektion på onsdag (5 dagar efter fredagsdosen). Din nästa injektion kommer på måndagen, 5 dagar efter onsdagsinjektionen. Nu är du tillbaka på din vanliga, schemalagda dag, och ska fortsätta att ta injektionerna varje måndag.

Om du märker att du glömt ta din injektion 6 dagar efter att du skulle tagit den, ska du vänta och ta din dos nästa dag på din vanliga, schemalagda dag.

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du behöver någon hjälp med hur du ska hantera en glömd Pegasysdos.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa personer blir deprimerade då de tar Pegasys, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra så som tankar om att hota andra till livet). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akut vård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Några barn och ungdomar som behandlades med Pegasys för kronisk hepatit B i 48 veckor växte eller ökade inte i vikt som förväntat. Det är ännu inte känt om de kommer återgå till sin beräknade längd och vikt efter fullföljd behandling.

Några barn och ungdomar med kronisk hepatit C som behandlades upp till ett år med Pegasys i kombination med ribavirin växte eller ökade inte i vikt som förväntat. Även om de flesta barnen återgick till sin beräknade längd inom två år efter fullföljd behandling, och majoriteten av de återstående barnen inom sex år efter fullföljd behandling, är det fortfarande möjligt att Pegasys kan påverka den slutliga längden som vuxen.

Kontakta omedelbart din läkare om du upptäcker någon av följande biverkningar: allvarlig bröstsmärta, ihärdig hosta, oregelbundna hjärtslag; andningsbesvär, förvirring, depression, allvarliga magsmärtor, blod i avföring (eller svart tjärartad avföring), allvarlig näsblödning; feber eller frossa; problem med synen. Dessa biverkningar kan vara allvarliga och du kan behöva medicinsk vård omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar vid kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba fler än 1 av 10 personer) är:

Metabolism (ämnesomsättning): Nedsatt aptit

Psyksiska störningar och nervsystemet: Känna sig deprimerad (nedstämdhet, tycka illa om sig själv eller känna hopplöshet), ångest, sömnsvårigheter, huvudvärk, koncentrationssvårigheter och yrsel

Andningsvägar: Hosta, andfåddhet

Matsmältningssystemet: Diarré, illamående, buksmärta

Hud: Håravfall och hudreaktioner (inklusive klåda, hudinflammation och torr hud)

Muskler och skelett: Smärta i leder och muskler

Allmänna symtom: Feber, svaghet, trötthet, skakningar, frossa, smärta, irritation vid injektionsstället, irritabilitet (lätt att bli upprörd)

Vanliga biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 10 personer) är:

Infektioner: Svamp-, virus- och bakterieinfektioner. Övre luftvägsinfektion, bronkit (luftrörsinfektion), svampinfektion i munnen och herpes (en vanlig återkommande virusinfektion som påverkar läpparna, mun)

Blodet: Minskat antal blodplättar (påverkar levringsförmågan), anemi (minskat antal röda blodkroppar) och förstörade lymfkörtlar

Hormonsystemet: Överaktivitet och underaktivitet av sköldkörteln

Psyksiska störningar och nervsystemet: Humörsvängningar/ känslomässiga förändringar, aggressivitet, nervositet, minskad sexlust, dåligt minne, svimning, minskad muskelstyrka, migrän, domningar, stickningar, brännande känsla, darrningar, smakförändringar, mardrömmar, sömnlighet

Ögon: Dimsyn, ögonsmärta, ögoninflammation och torra ögon

Öron: Öronsmärta

Hjärta och blodkärl: Snabb hjärtrytm, hjärtklappning, svullna armar och ben, rodnad

Andningsvägar: Andfåddhet vid ansträngning, näsblödning, inflammation i näsa och hals, infektion i näsan och i bihålorna (luftfyllda utrymmen som finns i skelettet i huvudet och ansiktet), rinnsnuva, halsont

Matsmältningssystemet: Kräkning, matsmältningsproblem, sväljsvårigheter, munsår, blödande tandkött, inflammation i tungan och munnen, väderspänningar (gaser i magen), muntorrhet och viktnedgång

Hud: Utslag, ökad svettning, psoriasis, nässelfeber, eksem, känslighet mot solljus, nattliga svettningar

Muskler och skelett: Ryggsmärta, ledinflammation, muskelsvaghet, bensmärta, nacksmärta, muskelvärk, muskelkramper

Reproduktionsorgan: Impotens (oförmåga att bibehålla erektion)

Allmänna symtom: Bröstmärta, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla (inte må bra), dvala, blodvallningar, törst

Mindre vanliga biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 100 personer) är:

Infektioner: Lunginfektion, hudinfektioner

Benigna (godartade) och maligna (elakartade) neoplasier (tumörbildningar): Levertumör

Immunsystemet: Sarkoidos (områden av inflammerad vävnad som uppkommer i hela kroppen), inflammation av sköldkörteln

Hormonsystemet: Diabetes (högt blodsocker)

Metabolism (ämnesomsättning): Dehydrering

Psyksiska störningar och nervsystemet: Självmordstankar, hallucinationer (allvarliga problem med personligheten och försämring av normal social funktion), perifer neuropati (nervstörning som påverkar armar och ben)

Ögon: Näthinneblödning (ögats baksida)

Öron: Hörselnedsättning

Hjärta och blodkärl: Högt blodtryck
Andningsvägar: Väsande andning
Matsmältningssystemet: Blödning i magtarmkanalen
Lever: Nedsatt leverfunktion

Sällsynta biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer) är:

Infektioner: Infektion i hjärtat, infektion i ytterörat
Blodet: Allvarlig minskning av röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar
Immunsystemet: Allvarliga allergireaktioner, systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppen angriper sina egna celler), reumatoid artrit (en autoimmun sjukdom)
Hormonsystemet: Diabetesketoacidosis, en komplikation vid okontrollerad diabetes
Psykiska störningar och nervsystemet: Självmord, psykotiska störningar (allvarliga problem med personligheten och försämring av normal social funktion), koma (en djup förlängd medvetslöshet), kramper, ansiktsförlamning (svaghet i ansiktsmuskeln)
Ögon: Inflammation och svullnad av synnerven, inflammation i näthinnan, sår på hornhinnan
Hjärta och blodkärl: Hjärtattack, hjärtsvikt, hjärtsmärta, snabb hjärtrytm, rytmrubbningar eller inflammation i hjärtsäcken eller i hjärtmuskulaturen, hjärnblödning och kärlinflammation
Andningsvägar: Interstitiell pneumoni (lunginflammation inkluderande dödlig utgång), blodpropp i lungan
Matsmältningssystemet: Magsår, inflammation i bukspottkörteln
Lever: Leversvikt, inflammation i gallgångar, fettlever
Muskler och skelett: Muskelinflammation
Njurar: Njursvikt
Skador och förgiftningar: Överdoser

Mycket sällsynta biverkningar med kombinationen av Pegasys och ribavirin (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer) är:

Blodet: Aplastisk anemi (oförmåga hos benmärgen att producera röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar)
Immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopen purpura (ökat antal blåmärken, blödning, minskat antal blodplättar, anemi (blodbrist) och extrem svaghet)
Ögon: Synnedsättning
Hud: Toxisk epidermal nekrolys/ Stevens Johnson Syndrom/ Erythema multiforme/ (ett spektrum av utslag med varierande allvarlighetsgrad inklusive dödsfall som kan vara förknippat med blåsor i munnen, näsan, ögonen och andra slemhinnor samt att huden på berört område stöts av), angioödem (svullnad i hud och slemhinnor)

Biverkningar med okänd frekvens:

Blodet: Ren erythrocytopeni (en allvarlig form av anemi (blodbrist) då produktionen av röda blodkroppar minskas eller upphör). Det kan resultera i symtom såsom känsla av kraftig trötthet med brist på energi
Immunsystemet: Vogt Koyanagi Harada syndrom – en sällsynt sjukdom som kännetecknas av förlust av syn och hörsel och hudpigmentering, avstötning av lever- och njurtransplantat
Psykiska störningar och nervsystemet: Mani (episoder av överdriven förhöjd sinnesstämning) och bipolära sjukdomar (episoder av överdriven förhöjd sinnesstämning omväxlande med nedstämdhet och hopplöshet), tankar på att hota andra till livet, slaganfall
Ögon: Sällsynt form av näthinneavlossning med vätska i näthinnan
Hjärta och blodkärl: Perifer ischemi (otillräcklig blodtillförsel till extremiteterna)
Matsmältningssystemet: Ischemisk kolit (otillräcklig blodtillförsel till tarmarna), förändrad färg på tungan
Muskler och skelett: Allvarlig muskelskada och smärta
Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt

drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter att behandlingen med Pegasys påbörjats.

Om Pegasys används som enda läkemedel vid hepatit B eller C är det mindre troligt att vissa biverkningar uppkommer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pegasys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att sprutan eller nålen har skadats, om lösningen är grumlig, om det flyter omkring partiklar, eller om läkemedlet har någon annan färg än färglös till ljus gul.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva innehållsämnets är peginterferon alfa-2a. Varje förfylld spruta med 0,5 ml lösning innehåller 90, 135 eller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Övriga innehållsämnets är natriumklorid, polysorbit 80, bensylalkohol, natriumacetat, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pegasys finns tillgängligt som injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (0,5 ml) med en separat injektionsnål.

Pegasys 90 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är graderad med markeringar för 90 mikrogram (mcg), 65 mikrogram, 45 mikrogram, 30 mikrogram, 20 mikrogram och 10 mikrogram. Det finns i förpackningar som innehåller 1 förfylld spruta.

Pegasys 135 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är graderad med markeringar för 135 mikrogram (mcg), 90 mikrogram och 45 mikrogram. Det finns i förpackningar som innehåller 1 eller 4 förfyllda sprutor. Eller i multipack med 12 (2 förpackningar om 6) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pegasys 180 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Sprutan är graderad med markeringar för 180 mikrogram (mcg), 135 mikrogram och 90 mikrogram.
Det finns i förpackningar som innehåller 1 eller 4 förfyllda sprutor. Eller i multipack med 12 (2
förpackningar om 6) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att
marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet
för försäljning:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Hur man injicerar Pegasys

Följande instruktioner beskriver hur man använder Pegasys förfyllda sprutor för att injicera sig själv eller sitt barn. Läs instruktionerna noga och följ dem steg för steg. Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur man tar injektionerna.

Förberedelser

Tvätta händerna noggrant innan du tar i någon av sakerna.

Samla ihop det som behövs innan du börjar:

Finns med i förpackningen:

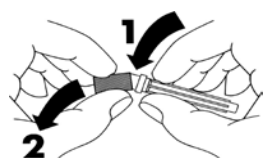
- en förfylld spruta med Pegasys
- en injektionsnål

Finns inte med i förpackningen:

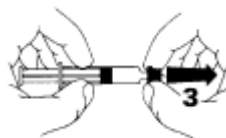
- en injektionstork
- steril kompress
- plåster
- en behållare för riskavfallet

Hur man förbereder sprutan och injektionsnålen för injektion

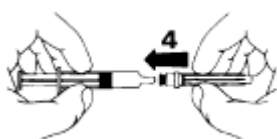
- Ta bort skyddet som täcker baksidan på nålen. (1-2).



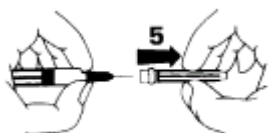
- Ta bort gummihylsan från sprutan. (3). Vidrör inte spetsen på sprutan.



- Fäst injektionsnålen ordentligt på spetsen av sprutan. (4).



- Ta bort skyddshylsan från injektionsnålen. (5).

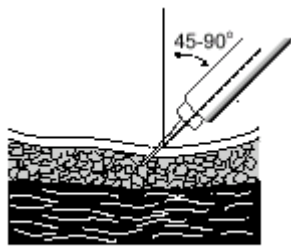


- Håll sprutan med nålen uppåt, för att få bort luftbubblorna. Knacka försiktigt på sprutan så att bubblorna åker upp till toppen. Skjut sakta upp sprutkolven till den korrekta dosen. Sätt tillbaka skyddshylsan på nålen och lägg sprutan i horisontalläge tills den ska användas.
- Låt injektionsvätskan bli rumstempererad före injektion eller värm sprutan mellan händerna.
- Kontrollera vätskan genom att titta på den före användningen; använd den inte om den är missfärgad eller om det finns lösa partiklar i den.

Nu är du färdig att ta injektionen.

Hur man injicerar vätskan

- Välj det ställe på magen eller låret där du ska injicera (undvik naveln och midjelinjen). Använd ett nytt injektionsställe varje gång.
- Rengör och desinficera huden där du ska injicera med en injektionstork.
- Vänta tills huden har torkat.
- Ta bort skyddshylsan på nålen.
- Ta med ena handen tag om ett löst hudveck. Håll med andra handen sprutan som du skulle hålla en penna.
- Stick in nålen hela vägen i 45° till 90° vinkel i hudveck. **(6)**.



6

- Injicera vätskan genom att försiktigt trycka ner kolven hela vägen till lämplig gradering.
- Dra nålen rakt ut från injektionsstället.
- Tryck mot injektionsstället med steril kompress i flera sekunder om nödvändigt.

Massera inte injektionsstället. Täck med plåster om det blöder.

Hur man gör sig av med injektionsmaterialet

Injektionsprutan, nålen och allt injektionsmaterial är avsett för engångsbruk och måste kastas efter injektionen. Gör dig av med sprutan och nålen på ett säkert sätt i en försluten behållare. Be din läkare, sjukhus eller apotekspersonal om en lämplig behållare.