

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 50 microgram peginterferon-alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis.
Elke injectieflacon levert 50 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 80 microgram peginterferon-alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis.
Elke injectieflacon levert 80 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 100 microgram peginterferon-alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis.
Elke injectieflacon levert 100 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 120 microgram peginterferon-alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis.
Elke injectieflacon levert 120 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 150 microgram peginterferon-alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis.
Elke injectieflacon levert 150 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

Het actieve bestanddeel is een covalent conjugaat van recombinant interferon-alfa-2b* met monomethoxypolyethyleenglycol. De sterkte van dit product mag niet vergeleken worden met die van een andere gepegyleerde of niet-gepegyleerde proteïne van dezelfde therapeutische klasse (zie rubriek 5.1).

*geproduceerd door rDNA-technologie in *E. coli* cellen die drager zijn van een genetisch gemodificeerde plasmidehybride die een interferon-alfa-2b-gen afkomstig van menselijke leukocyten bevat.

Hulpstof(fen) en bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 40 mg sucrose per 0,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen (tri-therapie)

PegIntron in combinatie met ribavirine en boceprevir (tri-therapie) is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) genotype 1 bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere therapie gefaald heeft (zie rubriek 5.1).

Zie de samenvatting van de productkenmerken (SmPC's) van ribavirine en boceprevir wanneer PegIntron in combinatie met deze geneesmiddelen gebruikt wordt.

Volwassenen (bi-therapie en monotherapie)

PegIntron is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten (18 jaar en ouder) met CHC die positief zijn voor hepatitis C-virus-RNA (HCV-RNA), met inbegrip van patiënten met gecompenseerde levercirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiel hiv (zie rubriek 4.4).

PegIntron in combinatie met ribavirine (bi-therapie) is geïndiceerd voor de behandeling van CHC-infectie bij volwassen patiënten die niet eerder zijn behandeld, met inbegrip van patiënten met een co-infectie met klinisch stabiel hiv, en bij volwassen patiënten bij wie eerdere behandelingen met interferon-alfa (gepegyleerd of niet-gepegyleerd) in combinatie met ribavirine of monotherapie met interferon-alfa faalden (zie rubriek 5.1).

Monotherapie met interferon, inclusief PegIntron, is met name geïndiceerd in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Zie de SmPC van ribavirine wanneer PegIntron in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

Pediatrische patiënten (bi-therapie)

PegIntron is geïndiceerd, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot de volwassen leeftijd is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei induceert die bij sommige patiënten irreversibel kan zijn. De beslissing om te behandelen dient van geval per geval genomen te worden (zie rubriek 4.4).

Zie de SmPC van ribavirine capsules of drank wanneer PegIntron in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart en gevolgd worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hepatitis C.

Dosering

PegIntron moet eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd worden. De toegediende dosis bij volwassenen hangt af van het feit of het als combinatietherapie (bi-therapie of tri-therapie) gebruikt wordt of als monotherapie.

PegIntron combinatietherapie (bi-therapie of tri-therapie)

Bi-therapie (PegIntron met ribavirine): geldt voor alle volwassen en pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Tri-therapie (PegIntron met ribavirine en boceprevir): geldt voor volwassen patiënten met genotype 1-CHC.

Volwassenen – Toe te dienen dosis

1,5 microgram PegIntron/kg/week in combinatie met ribavirine capsules.

De dosis van 1,5 µg/kg PegIntron die bedoeld is om in combinatie met ribavirine gebruikt te worden, kan worden weergegeven in gewichtsklassen met de sterkte van PegIntron overeenkomstig **Tabel 1**. Ribavirine-capsules moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Tabel 1 Dosering bij combinatietherapie*

Lichaamsgewicht (kg)	PegIntron		ribavirine-capsules	
	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)	Totale dagelijkse dosis ribavirine (mg)	Aantal capsules (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 3 's avonds

c: 3 's ochtends, 3 's avonds

d: 3 's ochtends, 4 's avonds

* Zie de SmPC van boceprevir voor gegevens over de in tri-therapie toe te dienen dosis boceprevir.

Volwassenen - Duur van de behandeling - Niet eerder behandelde patiënten

Tri-therapie: Zie de SmPC van boceprevir.

Bi-therapie: Voor spelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Bij patiënten geïnfecteerd met het virus genotype 1 die in week 4 of 12 geen niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau hebben bereikt of een onvoldoende virologische respons vertonen, is het hoogst onwaarschijnlijk dat zij een aanhoudende virologische respons zullen ontwikkelen; bij deze patiënten moet worden overwogen om de behandeling te beëindigen (zie ook rubriek 5.1).

• genotype 1:

- Bij patiënten met een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau in behandelingsweek 12, moet de behandeling gedurende de volgende negen maanden voortgezet worden (d.w.z. in totaal 48 weken).

- Bij patiënten bij wie in behandelingsweek 12 wel HCV-RNA kan worden waargenomen, maar bij wie het HCV-RNA-niveau met ≥ 2 log is afgenomen ten opzichte van de Ausgangssituatie, moet herbeoordeling plaatsvinden in behandelingsweek 24. Als er dan sprake is van een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau, moet de behandeling volledig worden afgemaakt (d.w.z. in totaal 48 weken behandeling). Als in behandelingsweek 24 nog steeds HCV-RNA kan worden waargenomen, moet echter overwogen worden om de behandeling te beëindigen.

- Bij de deelgroep van patiënten met een infectie van genotype 1 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) die HCV-RNA-negatief worden in week 4 van de behandeling en HCV-RNA-negatief blijven in week 24, kan de behandeling worden stopgezet na deze

behandelingsduur van 24 weken, of worden voortgezet voor een bijkomende behandelingsduur van 24 weken (d.w.z. totale behandelingsduur van 48 weken).

Een totale behandelingsduur van 24 weken kan echter gepaard gaan met een hoger risico op recidief dan een behandelingsduur van 48 weken (zie rubriek 5.1).

- Genotype 2 of 3:
Het wordt aangeraden alle patiënten gedurende 24 weken met bi-therapie te behandelen, behalve voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en 48 weken behandeling zouden moeten krijgen.
- Genotype 4:
Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten die geïnfecteerd zijn met genotype 4 moeilijker te behandelen zijn, en beperkte studiegegevens (n=66) tonen aan dat ze compatibel zijn met een behandelingsduur met bi-therapie die gebruikt wordt bij patiënten met genotype 1.

Volwassenen - Duur van de behandeling - HCV/hiv co-infectie

Bi-therapie: De aanbevolen behandelingsduur voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, bedraagt met bi-therapie 48 weken, ongeacht het genotype.

Voorspelbaarheid van respons en non-respons bij HCV/hiv co-infectie - Vroege virologische respons in week 12, gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA, bleek voorspellend te zijn voor aanhoudende respons. De negatieve voorspellende waarde voor aanhoudende respons bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een combinatiebehandeling van PegIntron en ribavirine kregen, bedroeg 90% (67/68; Studie 1) (zie rubriek 5.1). Een positieve voorspellende waarde van 50% (52/104; Studie 1) werd waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en bi-therapie kregen.

Volwassenen - Duur van de behandeling – Herbehandeling

Tri-therapie: Zie de SmPC van boceprevir.

Bi-therapie:

Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Alle patiënten, ongeacht het genotype, bij wie het serum HCV-RNA in week 12 lager lag dan de detectielimiet moeten 48 weken bi-therapie krijgen. Bij herbehandelde patiënten die in week 12 geen virologische respons (d.w.z. HCV-RNA lager dan de detectielimiet) hebben ontwikkeld, is het onwaarschijnlijk dat zij een aanhoudende virologische respons zullen ontwikkelen na 48 weken behandeling (zie ook rubriek 5.1).

Herbehandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine gedurende langer dan 48 weken is niet onderzocht bij non-responders met genotype 1.

Pediatrische patiënten (alleen bi-therapie) – Toe te dienen dosis

Bij kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten wordt de dosis PegIntron bepaald op basis van het lichaamsoppervlak en de dosis ribavirine op basis van het lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis PegIntron is 60 µg/m²/week subcutaan toe te dienen, in combinatie met 15 mg/kg/dag ribavirine, oraal met voedsel toe te dienen verdeeld over twee doses ('s ochtends en 's avonds).

Pediatrische patiënten (alleen bi-therapie) - Duur van de behandeling

- Genotype 1:
De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt één jaar. Bij extrapolatie van klinische gegevens over combinatietherapie met standaard interferon bij pediatrische patiënten (negatieve voorspelbare waarde 96 % voor interferon-alfa-2b/ribavirine), blijkt dat het zeer onwaarschijnlijk is dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen. Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met PegIntron/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van < 2 log₁₀ ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2 of 3:
De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt 24 weken.

- **Genotype 4:**
Tijdens het klinische onderzoek met PegIntron/ribavirine zijn slechts 5 kinderen en adolescenten met genotype 4 behandeld. De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt één jaar. Het wordt aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met PegIntron/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van $< 2 \log_{10}$ ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.

Monotherapie met PegIntron - Volwassenen

Toe te dienen dosis

Het behandelingsvoorschrift voor PegIntron als monotherapie is 0,5 of 1,0 µg/kg/week. De laagste sterkte van PegIntron die beschikbaar is, bedraagt 50 µg/0,5 ml; daarom moeten de doses bij patiënten die 0,5 µg/kg/week voorgeschreven krijgen, worden aangepast volgens volume zoals aangeduid in **Tabel 2**. Bij een dosis van 1,0 µg/kg kunnen gelijkaardige volumeaanpassingen gebeuren of alternatieve sterktes gebruikt worden zoals aangeduid in **Tabel 2**. PegIntron monotherapie wordt niet onderzocht bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn.

Tabel 2 Dosering bij monotherapie

Lichaamsgewicht (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,4	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,1 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterkten en volumina van PegIntron te combineren.

Duur van de behandeling

Bij patiënten die in week 12 een virologische respons hebben vertoond, moet de behandeling gedurende ten minste de volgende drie maanden voortgezet worden (d.w.z. in totaal zes maanden). De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten moet gebaseerd zijn op prognostische factoren (bv. genotype, leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

Dosisaanpassing voor alle patiënten (monotherapie en combinatietherapie)

Afneemstige bijwerkingen of afwijkingen van de laboratoriumwaarden optreden tijdens de behandeling met PegIntron als monotherapie of combinatietherapie, dan moet de dosis van PegIntron en/of ribavirine op gepaste wijze worden aangepast tot de bijwerkingen afnemen. Het wordt niet aanbevolen de dosis boceprevir te verlagen. Boceprevir mag niet zonder PegIntron en ribavirine worden toegediend. Aangezien therapietrouw van belang kan zijn voor een therapeutisch resultaat, moet de dosis van PegIntron en ribavirine zo dicht mogelijk bij de aanbevolen standaarddosis gehouden worden. Richtlijnen voor dosisaanpassing werden tijdens de klinische onderzoeken ontwikkeld.

Tabel 2a Richtlijnen voor dosisaanpassing van de combinatietherapie op basis van laboratoriumparameters

Laboratoriumwaarden	Verlaag alleen de dagelijkse dosis ribavirine (zie opmerking 1) als:	Verlaag alleen de dosis PegIntron (zie opmerking 2) als:	Stop met de combinatie-therapie als:
Hemoglobine	8,5 tot < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Volwassenen: Hemoglobine bij: Patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte	hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)		< 12 g/dl na 4 weken met een verlaagde dosis
Kinderen en adolescenten: niet van toepassing			
Leukocyten	-	1,0 tot < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofielen	-	0,5 tot < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Bloedplaatjes	-	25 tot < 50 x 10 ⁹ /l (volwassenen) 50 tot < 70 x 10 ⁹ /l (kinderen en adolescenten)	< 25 x 10 ⁹ /l (volwassenen) < 50 x 10 ⁹ /l (kinderen en adolescenten)
Bilirubine - directe	-	-	2,5 x BNW*
Bilirubine - indirecte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (gedurende > 4 weken)
Serum creatinine	-	-	> 2,0 mg/dl
Creatinineklaring	-	-	Stop met Ribavirine als CrCl < 50 ml/min
Alanine aminotransferase (ALAT) of Aspartaat aminotransferase (ASAT)	-	-	2 x uitgangswaarde en > 10 x BNW* 2 x uitgangswaarde en > 10 x BNW*

* Boven grens van de normale waarde

Opmerking 1: Bij volwassen patiënten bestaat de 1^e dosisverlaging van ribavirine uit een verlaging met 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De 2^e dosisverlaging van ribavirine, indien nodig, bestaat uit een extra verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis ribavirine tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één capsule van 200 mg en 's avonds twee capsules van 200 mg.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis ribavirine bij de eerste dosisverlaging teruggebracht tot 12 mg/kg/dag en bij de 2^e dosisverlaging tot 8 mg/kg/dag.

Opmerking 2: Bij volwassen patiënten bestaat de 1^e dosisverlaging van PegIntron uit een verlaging tot 1 µg/kg/week. De 2^e dosisverlaging van PegIntron, indien nodig, bestaat uit een verlaging tot 0,5 µg/kg/week. Voor patiënten die PegIntron als monotherapie gebruiken wordt voor dosisverlaging verwezen naar de richtlijnen betreffende monotherapie dosisverlaging.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis PegIntron bij de 1^e dosisverlaging teruggebracht tot 40 µg/m²/week en bij de 2^e dosisverlaging tot 20 µg/m²/week.

Dosisreductie van PegIntron bij volwassenen kan gebeuren door het voorgeschreven volume te verminderen of een lagere sterkte te gebruiken zoals aangeduid in **Tabel 2b**. Dosisreductie van PegIntron bij kinderen en adolescenten gebeurt door de aanbevolen dosis in twee stappen aan te passen, namelijk van de oorspronkelijke startdosering van 60 µg/m²/week, naar 40 µg/m²/week, en dan naar 20 µg/m²/week, indien nodig.

Tabel 2b Dosisverlaging van PegIntron in twee stappen bij combinatietherapie bij volwassenen

Eerste dosisverlaging tot PegIntron 1 µg/kg				Tweede dosisverlaging tot PegIntron 0,5 µg/kg			
Lichaams-gewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)	Lichaams-gewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 - 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlijnen voor dosisreductie bij PegIntron als monotherapie bij volwassenen

Richtlijnen voor dosisaanpassing voor volwassen patiënten die PegIntron als monotherapie gebruiken, worden weergegeven in **Tabel 3a**.

Tabel 3a Richtlijnen voor dosisaanpassing van PegIntron als monotherapie bij volwassenen op basis van laboratoriumparameters

Laboratorium-waarden	Verlaag de dosis PegIntron met de helft als:	Stop met PegIntron als:
Neutrofielen	0,5 tot < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Bloedplaatjes	25 tot < 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Bij volwassen patiënten die 0,5 µg/kg PegIntron als monotherapie gebruiken, kan dosisreductie gebeuren door het voorgeschreven volume met de helft te verminderen zoals aangegeven in **Tabel 3b**.

Tabel 3b Gereduceerde PegIntron dosis (0,25 µg/kg) voor de 0,5 µg/kg monotherapie bij volwassenen

Lichaamsgewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,2 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterkten en volumina van PegIntron te combineren.

Bij volwassen patiënten die 1,0 µg/kg PegIntron als monotherapie gebruiken, kan dosisreductie gebeuren door het voorgeschreven volume met de helft te verminderen of door een lagere sterkte te gebruiken zoals aangegeven in Tabel 3c.

Tabel 3c Gereduceerde PegIntron dosis (0,5 µg/kg) voor de 1,0 µg/kg monotherapie bij volwassenen

Lichaamsgewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,2 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterkten en volumina van PegIntron te combineren.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Monotherapie

PegIntron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-50 ml/minuut) dient de startdosis van PegIntron verminderd te worden met 25 %. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-29 ml/minuut) dient de startdosis van PegIntron verminderd te worden met 50 %. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van PegIntron bij patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/minuut (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, waaronder hemodialysepatiënten, dienen nauwlettend gevolgd te worden. Indien de nierfunctie vermindert tijdens de behandeling, dient de behandeling met PegIntron te worden stopgezet.

Combinatietherapie

Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/minuut mogen niet behandeld worden met PegIntron in combinatie met ribavirine (zie ribavirine SmPC). Indien dit geneesmiddel wordt toegediend in combinatietherapie, moeten patiënten met een verminderde nierfunctie zorgvuldiger worden opgevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van anemie.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en de werkzaamheid van de therapie met PegIntron werden niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daarom mag PegIntron bij deze patiënten niet gebruikt worden.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn geen duidelijke leeftijdgebonden effecten op de farmacokinetiek van PegIntron. Gegevens van bejaarde patiënten behandeld met een dosis PegIntron voor eenmalig gebruik suggereren dat er geen aanpassing van de dosis PegIntron in verband met de leeftijd nodig is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

PegIntron kan gebruikt worden in combinatie met ribavirine bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Wijze van toediening

PegIntron moet als een subcutane injectie worden toegediend. Zie rubriek 6.6 voor instructies. Patiënten mogen zelf PegIntron injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor interferonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een voorgeschiedenis van een ernstige, reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4);
- Ernstige verzwakkende medische toestand;
- Auto-immune hepatitis of een voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte;
- Ernstige leverstoornissen of een gedecompenseerde levercirrose;
- Reeds bestaande schildklier-aandoening tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een klassieke behandeling;
- Epilepsie en/of stoornissen van het centraal zenuwstelsel (CZS).
- Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en cirrose en een Child-Pugh score van ≥ 6 hebben;
- Combinatie van PegIntron met telbivudine.

Pediatrische patiënten

- Bestaan van of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie

Zie ook de SmPC's voor ribavirine en boceprevir indien PegIntron moet toegediend worden in combinatietherapie bij patiënten met chronische hepatitis C.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden bij sommige patiënten waargenomen gedurende de therapie met PegIntron, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en wijzigingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met PegIntron stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen

Indien een behandeling met peginterferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, mag deze pas worden ingesteld nadat een gepaste individuele diagnose en behandeling van de psychiatrische aandoening zijn gegarandeerd.

- Het gebruik van PegIntron bij kinderen en adolescenten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen werden vaker gerapporteerd bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met interferon alfa-2b in combinatie met ribavirine in vergelijking tot volwassen patiënten (2,4 % vs. 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de 6 maanden follow-up na de behandeling. Net als bij volwassen patiënten het geval was, ervoeren kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (zoals depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid).

Patiënten met verslavingsproblematiek

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten)

Gedurende de therapie, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, komen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor. De langetermijngegevens die beschikbaar zijn bij kinderen die zijn behandeld met de combinatietherapie met gepegyleerd interferon/ribavirine zijn indicatief voor aanzienlijke groeivertraging. 32 procent (30/94) van de proefpersonen vertoonde 5 jaar na voltooiing van de therapie > 15 percentiel daling in lengte-voor-leeftijdpercentiel (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei induceerde die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte.

- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, werden er in de 5-jarige observationele follow-upstudie geen aanwijzingen gezien voor langetermijneffecten op de seksuele rijping.

Meer significante stupor en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, werden waargenomen bij sommige patiënten, gewoonlijk ouderen, die behandeld werden met hogere doses voor oncologisch indicaties. Terwijl deze effecten doorgaans reversibel zijn, duurde het bij enkele patiënten tot drie weken voordat ze volledig verdwenen waren. Zeer zelden kwamen epileptische aanvallen voor bij hoge doses interferon-alfa.

Alle patiënten uit de geselecteerde chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie voordat ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

Acute overgevoeligheid

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) werden zelden vastgesteld tijdens een therapie met interferon-alfa-2b. Als een dergelijke reactie optreedt tijdens de behandeling met PegIntron, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een gepaste medische therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Cardiovasculair systeem

Zoals met interferon-alfa-2b, moeten volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige hartritmestoornissen, die een therapie met PegIntron krijgen toegediend, nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een elektrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) hartritmestoornissen reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie met PegIntron vereisen. Er zijn geen data bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening.

Leverfalen

PegIntron verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose. Zoals voor alle interferonen geldt, moet ook de behandeling met PegIntron onderbroken worden bij patiënten die een verlenging van de stollingsparameters ontwikkelen, wat kan wijzen op leverdecompensatie. Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

Pyrexie

Hoewel pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld tijdens de therapie met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

Hydratatie

Patiënten die een therapie met PegIntron krijgen moeten adequaat gehydrateerd worden aangezien sommige patiënten die met alfa-interferonen behandeld werden hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, ontwikkelden. Vochttoediening kan noodzakelijk zijn.

Longafwijkingen

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, met soms fatale afloop, werden zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa. Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspnoea of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze

röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, moet de behandeling met interferon-alfa onderbroken worden. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en een behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonaire bijwerkingen.

Auto-immuunziekten

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens de behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met een aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Schildklierafwijkingen en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïden therapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Oculaire afwijkingen

Oftalmologische aandoeningen, inclusief retinale bloedingen, exsudaten in de retina, sereuze ablatio retinae en occlusie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen (zie rubriek 4.8). Alle patiënten zouden een oogonderzoek moeten ondergaan bij of voor het begin van de behandeling. Iedere patiënt die klachten heeft over oculaire symptomen, inclusief verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken worden aanbevolen tijdens de behandeling met PegIntron, in het bijzonder bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie, zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het moet worden overwogen de behandeling met PegIntron te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Schildklierafwijkingen

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten die voor chronische hepatitis C met interferon-alfa behandeld werden schildklierafwijkingen, hetzij hypo- of hyperthyroïdie. Ongeveer 21 % van de kinderen die met PegIntron/ribavirine combinatietherapie behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 2 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een therapie met PegIntron te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Bepaal de TSH-spiegels indien de patiënt tijdens de behandeling symptomen ontwikkelt die wijzen op een eventuele schildklierdisfunctie. In geval van schildklierdisfunctie, kan de behandeling met PegIntron voortgezet worden indien de TSH-spiegels binnen het normale bereik kunnen worden gehouden met geneesmiddelen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Metabolische stoornissen

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

HCV/hiv co-infectie

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een hoog-actieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien PegIntron en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie SmPC ribavirine).

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV-behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische afwijkingen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze populatie patiënten (zie rubriek 4.2 en onder 'Laboratoriumtesten' en rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met de combinatietherapie van PegIntron en ribavirine samen met zidovudine, lopen een verhoogd risico om anemie te ontwikkelen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van deze combinatie en zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (N = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie ook de desbetreffende SmPC's van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om toxiciteit bij de combinatie PegIntron en ribavirine te overlappen.

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV

Gevallen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige gevolgen), zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gevolgd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

Dentale en periodontale stoornissen

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van PegIntron en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Ontvangers van een orgaantransplantaat

De veiligheid en werkzaamheid van PegIntron alleen of in combinatie met ribavirine voor de behandeling van hepatitis C werden niet bestudeerd bij personen die een lever of een ander orgaan getransplanteerd kregen. Preliminair gegevens suggereren dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

Andere

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriarisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van PegIntron bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologiebepalingen, het routinebloedonderzoek en een test van de schildklierfunctie moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór de therapie met PegIntron. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met PegIntron als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

- Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofielentelling $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH-spiegel moet binnen de normale limieten liggen

Laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de therapie uitgevoerd worden en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

Langetermijn onderhoudsmonotherapie

In een klinische studie is aangetoond dat monotherapie met een lage dosering peginterferon-alfa-2b (0,5 µg/kg/week) niet effectief is als langetermijn onderhoudsbehandeling (met een gemiddelde duur van 2,5 jaar) om verergering van de ziekte te voorkomen bij non-responders met gecompenseerde levercirrose. In vergelijking met geen behandeling werd er geen statistisch significant effect waargenomen wat betreft de tijd die het duurde voor ontwikkeling van het eerste klinische voorval (leverdecompensatie, hepatocellulair carcinoom, overlijden en/of levertransplantatie). PegIntron monotherapie dient niet gebruikt te worden als langetermijn onderhoudsbehandeling.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van PegIntron

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Telbivudine

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan toegediend, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op de ontwikkeling van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de SmPC van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van PegIntron met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Methadon

Bij patiënten met chronische hepatitis C, die een stabiele methadon-onderhoudsbehandeling kregen en niet eerder peginterferon-alfa-2b kregen, zorgde een toevoeging van subcutaan PegIntron 1,5 microgram/kg/week gedurende 4 weken voor een toename van ongeveer 15 % van de R-methadon-AUC (95 % betrouwbaarheidsinterval voor een geschatte AUC-ratio van 103-128 %). Het klinisch belang van deze bevinding is niet bekend; patiënten moeten echter gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van een toegenomen sedatief effect, alsook op ademhalingsdepressie. Vooral bij patiënten die een hoge methadondosis krijgen, moet rekening worden gehouden met QTc-verlenging.

Effect van peginterferon alfa-2b op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

De potentiële interactie van peginterferon alfa-2b (PegIntron) op substraten van metabole enzymen werd geëvalueerd in 3 klinisch farmacologische studies op meermalige doseringen. In deze studies werden de effecten van meervoudige doseringsregimen van peginterferon alfa-2b (PegIntron) onderzocht bij proefpersonen met hepatitis C (1,5 mcg/week) of gezonde proefpersonen (1 mcg/week of 3 mcg/week) (**Tabel 4**). Een klinisch significante farmacokinetische interactie is niet waargenomen tussen peginterferon alfa-2b (PegIntron) en tolbutamide, midazolam of dapson; daarom is geen dosisaanpassing nodig wanneer peginterferon alfa-2b (PegIntron) wordt toegediend met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9, CYP3A4 en N-acetyltransferase. Gelijktijdige toediening van peginterferon alfa-2b (PegIntron) met cafeïne of desipramine gaf een geringe verhoging van de blootstelling van cafeïne en desipramine. Indien patiënten PegIntron met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 of CYP2D6 krijgen toegediend, is het onwaarschijnlijk dat de omvang van de daling in cytochroom P450-activiteit een klinische impact heeft, behalve bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge (**Tabel 5**).

Tabel 4 Effect van peginterferon alfa-2b op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis peginterferon alfa-2b	Studiepopulatie	Geometrische gemiddelde ratio (Ratio met/zonder peginterferon alfa-2b)	
			AUC ₀₋₂₄ (90% BI)	C _{max} (90% BI)
Cafeïne (CYP1A2-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	1,30 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamide (CYP2C9-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NVT
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NVT
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextromethorfan hydrobromide (CYP2D6 en CYP3A4-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NVT
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NVT
Desipramine (CYP2D6-substraat)	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis peginterferon alfa-2b	Studiepopulatie	Geometrisch gemiddelde ratio (Ratio met/zonder peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% BI)	C _{max} (90% BI)
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferase-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Berekend uit urinegegevens, verzameld met een interval van 48 uur

Berekend uit urinegegevens, verzameld met een interval van 24 uur

Tabel 5 Voorzorgen voor gelijktijdige toediening (PegIntron moet zorgvuldig toegediend worden bij gelijktijdige toediening met onderstaande geneesmiddelen)

Geneesmiddelen	Tekenen, symptomen en behandeling	Mechanisme en risicofactoren
Theofylline	Toediening van theofylline met het product (PegIntron) kan de bloedconcentraties van theofylline verhogen. Zorgvuldige toediening van theofylline met het product (PegIntron) is aanbevolen. De bijsluiter van theofylline moet geraadpleegd worden bij gelijktijdige toediening met het product (PegIntron)	Het metabolisme van theofylline wordt onderdrukt door de remmende werking van het product (PegIntron) op CYP1A2.
Thioridazine	Toediening van thioridazine met het product (PegIntron) kan de bloedconcentraties van thioridazine verhogen. Zorgvuldige toediening van thioridazine met het product (PegIntron) is aanbevolen. De bijsluiter van thioridazine moet geraadpleegd worden bij gelijktijdige toediening met het product (PegIntron)	Het metabolisme van thioridazine wordt onderdrukt door de remmende werking van het product (PegIntron) op CYP2D6.
Theofylline, antifyrine, warfarine	Verhoging van de bloedconcentraties van deze geneesmiddelen is gemeld bij toediening in combinatie met andere interferonpreparaten en daarom is voorzichtigheid geboden.	Het metabolisme van andere geneesmiddelen in de lever kan onderdrukt worden.
Zidovudine	Toediening in combinatie met andere interferonpreparaten kan het onderdrukkende effect op de beenmergfunctie versterken en verergering van de bloedcelreductie, zoals vermindering van witte bloedcellen, kan optreden.	Het werkingsmechanisme is niet bekend, maar er wordt aangenomen dat beide geneesmiddelen onderdrukkende effecten op het beenmerg hebben.

Geneesmiddelen	Tekenen, symptomen en behandeling	Mechanisme en risicofactoren
Immunosuppressieve therapie	Toediening in combinatie met andere interferonpreparaten kan het effect van immunosuppressieve therapie verzwakken bij transplantatiepatiënten (nier, beenmerg enz.).	Er wordt vanuit gegaan dat orgaanafstotingsreacties geïnduceerd kunnen worden.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen PegIntron en ribavirine vastgesteld tijdens een farmacokinetisch onderzoek met multiële doses.

HCV/hiv co-infectie

Nucleosideanalogen

Het gebruik van nucleosideanalogen, alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt ribavirine *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie SmPC ribavirine).

Exacerbatie van anemie veroorzaakt door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het behandelingsvoorschrift om hiv te behandelen, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een combinatie antiretrovirale therapie (ART) behandelingsvoorschrift indien deze al is ingesteld. Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

PegIntron wordt enkel aanbevolen voor gebruik bij vruchtbare vrouwen als zij effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Combinatietherapie met ribavirine

Men moet uiterst zorgvuldige maatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die PegIntron gebruiken in combinatie met ribavirine. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie ribavirine SmPC).

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Interferon-alfa-2b bleek abortief te zijn bij primaten. Dit geldt waarschijnlijk ook voor PegIntron.

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. PegIntron mag enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Combinatietherapie met ribavirine

Ribavirine veroorzaakt ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is daarom gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mogelijke effecten van behandeling met PegIntron op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adviseer patiënten die tijdens de behandeling met PegIntron vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen, het besturen van voertuigen of bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen

Tri-therapie

Zie de SmPC voor boceprevir.

Bi-therapie en monotherapie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische onderzoeken met PegIntron in combinatie met ribavirine bij volwassenen, waargenomen bij meer dan de helft van de onderzoeksdeelnemers, waren vermoeidheid, hoofdpijn en reactie op de injectieplaats. Andere bijwerkingen die gemeld werden bij meer dan 25 % van de patiënten waren onder andere nausea, koude rillingen, slapeloosheid, anemie, pyrexie, myalgie, asthenie, pijn, alopecia, anorexie, gewicht verlaagd, depressie, rash en prikkelbaarheid. De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdzakelijk mild tot matig-ernstig en waren gemakkelijk te behandelen zonder dat aanpassen van de dosis of stopzetten van de therapie vereist was. Vermoeidheid, alopecia, pruritus, nausea, anorexie, gewicht verlaagd, prikkelbaarheid en slapeloosheid komen opvallend minder snel voor bij patiënten die met PegIntron monotherapie werden behandeld in vergelijking met patiënten die met combinatietherapie werden behandeld (zie Tabel 6).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gemeld bij volwassenen tijdens klinische onderzoeken of post-marketing surveillance bij patiënten behandeld met peginterferon-alfa-2b, inclusief PegIntron monotherapie of PegIntron/ribavirine. Deze reacties worden weergegeven in tabel 6 per orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen die gemeld werden bij volwassenen tijdens klinische onderzoeken of post-marketing surveillance bij patiënten behandeld met peginterferon-alfa-2b, inclusief PegIntron monotherapie of PegIntron + ribavirine

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie*, faryngitis*
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis
Soms:	Injectieplaatsinfectie, onderste luchtweginfectie
Niet bekend:	Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HBV

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie
Zeer zelden:	Aplastische anemie
Niet bekend:	Pure red cell aplasia
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose
Niet bekend:	Acute overgevoelighedsreacties waaronder angioedeem, anafylaxie en anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura, systemische lupus erythematoses
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia
Vaak:	Hypocalciëmie, hyperuricaemia, dehydratie, verhoogde eetlust
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie
Zelden:	Diabetische ketoacidose
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, angst*, emotionele labiliteit*, concentratie verminderd, slapeloosheid
Vaak:	Agressief gedrag, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, anafanie, abnormale dromen, huilen
Soms:	Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychose, hallucinatie, paniekaanval
Zelden:	Bi-polaire stoornis
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën, manie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Amnesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, verwardheid, neuralgie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, encefalopathie
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie, conjunctivitis, oogirritatie, traanaandoening, oogpijn, droge ogen
Soms:	Exsudaten in de retina
Zelden:	Verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, retinale bloedingen, retinopathieën, occlusie van de retinale arterie, occlusie van de retinale vene, neuritis optica, papiloedeem, maculair oedeem
Niet bekend:	Sereuze ablatio retinae
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Slechthorendheid/gehoorverlies, tinnitus, vertigo
Soms:	Oorpijn

Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpataties, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Congestief hartfalen, cardiomyopathie, aritmie, pericarditis
Zeer zelden:	Cardiale ischemie
Niet bekend:	Pericardiale effusie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, flush
Zelden:	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspnoea*, hoest*
Vaak:	Dysfonie, epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rhinitis, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn
Zeer zelden:	Interstitiële longziekte
Niet bekend:	Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie*
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Braken*, nausea, abdominale pijn, diarree, droge mond*
Vaak:	Dyspepsie, gastro-esofageale reflux, stomatitis, mondulceratie, glossodynie, gingiva-bloeding, constipatie, flatulentie, hemorroïden, cheilitis, abdominale distensie, gingivitis, glossitis, tandaandoening
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis
Zeer zelden:	Ulceratieve colitis
Niet bekend:	Pigmentatie van de tong
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, pruritus*, droge huid*, rash*
Vaak:	Psoriasis, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, dermatitis, erythematuze rash, eczeem, nachtzweeten, hyperhidrose, acne, furunkel, erytheem, urticaria, afwijkende haartextuur, nagelafwijking
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Myalgie, artralgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rabdomyolyse, myositis, reumatoïde artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, menorrhagie, menstruatiestoornis, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening, seksuele disfunctie, prostatitis, erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsreactie*, injectieplaatsinflammatie, vermoeidheid, asthenie, prikkelbaarheid, koude rillingen, pyrexie, influenza-achtige ziekte, pijn
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, injectieplaatspijn, malaise, faciaal oedeem, perifeer oedeem, abnormaal gevoel, dorst
Zeer zelden:	Injectieplaatsnecrose
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewicht verlaagd

*Deze bijwerkingen kwamen vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met PegIntron monotherapie.

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij volwassenen

De meeste gevallen van neutropenie en trombocytopenie waren mild (WHO-graad 1 of 2). Er waren enkele gevallen van ernstigere neutropenie bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis PegIntron in combinatie met ribavirine (WHO-graad 3: 39 van 186 [21 %]; en WHO-graad 4: 13 van 186 [7 %]).

In een klinisch onderzoek heeft ongeveer 1,2 % van de patiënten die met PegIntron of interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine behandeld werd, tijdens de behandeling levensbedreigende psychiatrische effecten gemeld. Deze effecten omvatten zelfmoordgedachten en poging tot zelfmoord (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten.

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Oftalmologische aandoeningen die zelden werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met alfa-interferonen zijn retinopathieën (inclusief maculair oedeem), retinale bloedingen, occlusie van de retinale arterie of ader, exsudaat in de retina, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, neuritis optica en papiloedeem (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuunmediëerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën en het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (zie ook rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en PegIntron in combinatie met ribavirine krijgen, waren andere bijwerkingen (die niet gemeld werden bij mono-geïnfecteerde patiënten) die gemeld werden in de studies met een frequentie van > 5 %: orale candidiase (14 %), verworven lipodystrofie (13 %), verlaagde CD4-lymfocyten (8 %), verminderde eetlust (8 %), verhoogde gamma-glutamyltransferase (9 %), rugpijn (5 %), verhoogde bloedamylase (6 %), verhoogd melkzuur in het bloed (5 %), cytolytische hepatitis (6 %), verhoogde lipase (6 %) en pijn in de ledematen (6 %).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Mitochondriale toxiciteit

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose zijn gemeld bij hiv-positieve patiënten die een NRTI-behandeling kregen in combinatie met ribavirine voor een gelijktijdige infectie met HCV (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumwaarden voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Hoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwamen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, kon het merendeel onder controle gehouden worden door dosisaanpassing en vereiste het zelden vroegtijdige stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Hematologische afwijkingen werden vaker gemeld bij patiënten die PegIntron in combinatie met ribavirine kregen in vergelijking met patiënten die interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een daling in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten, en werd een daling in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten die PegIntron in combinatie met ribavirine kregen. Anemie (hemoglobine < 9,4 g/dl) werd gemeld bij 12 % (23/194) van de patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine.

Daling in CD4-lymfocyten

Behandeling met PegIntron in combinatie met ribavirine werd geassocieerd met dalingen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De daling in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosisvermindering of stopzetten van de behandeling. Het gebruik van PegIntron in combinatie met ribavirine had geen merkbaar negatief effect op de controle van hiv-viremie tijdens de behandeling of de follow-up. Beperkte veiligheidsdata (N = 25) zijn beschikbaar bij gecoïnfekteerde patiënten met aantal CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie ook de desbetreffende SmPC's van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om de toxiciteit bij de combinatie PegIntron en ribavirine te overlappen.

Pediatrische patiënten

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine, was bij 25 % van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele daling in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentiel), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3^e percentiel bij 70 % van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde daling in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20 % van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3^e percentiel). 94 van de 107 kinderen werden in de 5-jarige langetermijn-follow-upstudie opgenomen. De effecten op de groei waren minder bij kinderen die 24 weken waren behandeld dan bij kinderen die 48 weken waren behandeld. Van vóór de behandeling tot het einde van de langetermijn-follow-up onder kinderen die 24 of 48 weken waren behandeld, namen de lengte-voor-leeftijdpercentielen met 1,3 resp. 9,0 percentielen af. 24 % van de kinderen (11/46) die 24 weken waren behandeld en 40 % van de kinderen (19/48) die 48 weken waren behandeld, had vanaf vóór de behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up een percentiele daling van > 15 in de lengte-voor-leeftijd in vergelijking met de baselinepercentielen vóór de behandeling. Bij 11 % van de

kinderen (5/46) die 24 weken waren behandeld en 13 % van de kinderen (6/48) die 48 weken waren behandeld, werd een percentiele daling waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf baseline vóór behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up. Voor gewicht, vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up, namen de gewicht-voor-leeftijd percentielen af met 1,3 resp. 5,5 percentielen onder de kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. Voor BMI namen de BMI-voor-leeftijd percentielen van vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up af met 1,8 resp. 7,5 percentielen bij kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. De afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de langetermijn-follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd. De afname in lengte, gewicht en BMI Z-scores die tijdens de behandelingsfase werden waargenomen in vergelijking met een normatieve populatie, was aan het einde van de langetermijn-follow-up bij kinderen die 48 weken waren behandeld niet geheel hersteld (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), neutropenie (33 %), vermoeidheid (30 %), anorexie (29 %) en erytheem op de injectieplaats (29 %). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bij 7 % (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1 %), pijn in een extremiteit (1 %), hoofdpijn (1 %), neutropenie (1 %) en pyrexie (4 %). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), boosheid (2 %), depressie/depressieve stemming (4 %) en hypothyreoïdie (3 %), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens de studie bij kinderen en adolescente patiënten behandeld met PegIntron in combinatie met ribavirine. Deze reacties worden weergegeven in **tabel 7** per orgaansysteem en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 7 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gemeld werden tijdens het klinisch onderzoek bij kinderen en adolescente patiënten behandeld met PegIntron in combinatie met ribavirine

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Schimmelinfectie, influenza, orale herpes, otitis media, streptokokkenfaryngitis, nasofaryngitis, sinusitis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, urineweginfectie, gastro-enteritis
Bloed- en lymfieselsaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, leukopenie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak:	Zelfmoordgedachten [§] , zelfmoordpoging [§] , depressie, agressie, affectie labiliteit, boosheid, agitatie, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slapeloosheid
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Dysgeusie, syncope, stoornis van aandacht, slaperigheid, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, paresthesie, hypo-esthesie, psychomotorische hyperactiviteit, tremor
Oogaandoeningen	
Vaak:	Oogpijn
Soms:	Conjunctiva hemorrhagie, oog pruritus, keratitis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitatie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Flush
Soms:	Hypotensie, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Hoesten, epistaxis, faryngolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak, rhinorroe
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, nausea
Vaak:	Diarree, afteuze stomatitis, cheilitis, mondulceratie, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Dyspepsie, gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, droge huid
Vaak:	Pruritus, rash, erythematuze rash, eczeem, acne, erytheem
Soms:	Fotosensibilisatie, fotosensibilisatie, maculo-papuleuze rash, huidexfoliatie, pigmentaandoening, atopische dermatitis, huidverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Myalgie, artralgie
Vaak:	Skeletspierstelselpijn, pijn in extremiteit, rugpijn
Soms:	Spiercontractuur, spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen:	
Soms:	Proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vrouw: dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatserytheem, vermoeidheid, pyrexie, rigor, influenza-achtige ziekte, asthenie, pijn, malaise, prikkelbaarheid
Vaak:	Injectieplaatsreactie, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, droogheid op de injectieplaats, injectieplaatspijn, het koud hebben
Soms:	Pijn op de borst, borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Groeivertraging (lengte en/of gewicht laag voor leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Soms:	Kneuzing

[§]klasse-effect van alfa-interferon bevattende producten – gerapporteerd met standaard interferon-therapie bij volwassen en pediatrische patiënten; met PegIntron gerapporteerd in volwassen patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij kinderen en adolescenten

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met PegIntron/ribavirine waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een daling in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubinewaarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot maximaal 10,5 keer de bedoelde dosis zijn gemeld. De maximale dagelijkse dosis die werd gemeld is 1200 µg gedurende één dag. Over het algemeen komen de bijwerkingen die gezien worden in gevallen van overdosering met PegIntron overeen met het bekende veiligheidsprofiel van PegIntron; echter, de ernst van de bijwerkingen kan toegenomen zijn. Standaardmethoden om de eliminatie van het geneesmiddel te verhogen, bv. dialyse, bleken niet nuttig te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor PegIntron beschikbaar; daarom worden symptomatische behandeling en nauwgezette observatie van de patiënt aanbevolen in gevallen van overdosering. Indien beschikbaar wordt voorschrijvers geadviseerd om een antigifcentrum te raadplegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB10.

Recombinant interferon-alfa-2b covalent geconjugeerd aan monomethoxypolyethyleenglycol met een gemiddelde substitutiegraad van 1 mol polymeer/mol proteïne. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 31.300 dalton van het proteïnedeel ongeveer 19.300 dalton bedraagt.

Werkingsmechanisme

In vitro en *in vivo* onderzoeken suggereren dat de biologische activiteit van PegIntron afkomstig is van zijn interferon-alfa-2b-deel.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembranen. Onderzoeken met andere interferonen toonden een soortspecificiteit. Echter, sommige andere soorten, zoals rhesusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Na binding aan de celmembraan, stelt interferon een complexe sequentie van intracellulaire fenomenen in werking waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Er wordt verondersteld dat dit proces, tenminste ten dele, verantwoordelijk is voor de verschillende cellulaire reacties op interferon, waaronder de inhibitie van virusreproductie in cellen die met een virus geïnfecteerd zijn, suppressie van celproliferatie en immunomodulerende activiteiten zoals de verhoging van de fagocytair activiteit van macrofagen en toename van de specifieke cytotoxische werking van lymfocyten op doelcellen. Eén van die activiteiten of alle tezamen kunnen bijdragen aan de therapeutische effecten van interferon.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert eveneens de virusreproductie *in vitro* en *in vivo*. Alhoewel het precieze antivirale werkingsmechanisme onbekend is, lijkt interferon-alfa-2b het gastcelmetabolisme te wijzigen. Deze actie inhibeert de virusreproductie of als de virusreproductie toch doorgaat, zijn de nieuwe virionen niet in staat om de cel te verlaten.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamiek van PegIntron werd geëvalueerd in een studie met eenmalige toediening van stijgende doses bij gezonde personen aan de hand van een onderzoek van de variaties in de orale temperatuur, de concentraties van de effectorproteïnen zoals serumneopterine en 2'5'-oligoadenylaatsynthetase (2'5'-OAS), alsook het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Personen die behandeld werden met PegIntron, vertoonden een lichte dosisafhankelijke verhoging van de lichaamstemperatuur. Na toediening van eenmalige doses PegIntron van 0,25 tot 2,0 microgram/kg/week, was de neopterineconcentratie in het serum dosisafhankelijk gestegen. De reductie van het aantal neutrofielen en het aantal witte bloedcellen aan het einde van week 4 was gecorreleerd met de dosis PegIntron.

Klinische werkzaamheid en veiligheid – Volwassenen

Tri-therapie met PegIntron, ribavirine en boceprevir

Zie de SmPC van boceprevir.

Monotherapie met PegIntron en bi-therapie met PegIntron en ribavirine

Niet eerder behandelde patiënten

Twee spijlonderzoeken werden uitgevoerd, één (C/I97-010) met PegIntron als monotherapie; de ander (C/I98-580) met PegIntron in combinatie met ribavirine. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze onderzoeken hadden chronische hepatitis C bevestigd door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 30 IE/ml), een leverbiopsie die overeenstemt met een histologische diagnose van chronische hepatitis zonder andere oorzaak voor de chronische hepatitis en een afwijkend ALAT-gehalte in het serum.

In het onderzoek met PegIntron als monotherapie werd een totaal van 916 niet eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C behandeld met PegIntron (0,5, 1,0 of 1,5 microgram/kg/week) gedurende één jaar met een follow-up-periode van zes maanden. Bovendien kregen 303 patiënten ter vergelijking interferon-alfa-2b (3 miljoen Internationale Eenheden [MIE] driemaal per week). Dit onderzoek toonde aan dat PegIntron superieur was aan interferon-alfa-2b (**Tabel 8**).

In het onderzoek met PegIntron in combinatie werden 1530 niet eerder behandelde patiënten gedurende één jaar behandeld met een van de volgende combinatiebehandelingsvoorschriften:

- PegIntron (1,5 microgram/kg/week) + ribavirine (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgram/kg/week gedurende één maand gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) + ribavirine (1000/1200 mg/dag), (n = 514).
- Interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag), (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van PegIntron (1,5 microgram/kg/week) en ribavirine significant effectiever dan de combinatie van interferon-alfa-2b en ribavirine (**Tabel 8**), met name bij patiënten met een infectie van genotype 1 (**Tabel 9**). De aanhoudende respons werd geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De responsratio's in dit onderzoek bleken echter ook afhankelijk te zijn van de dosis ribavirine die in combinatie met PegIntron of interferon-alfa-2b toegediend werd. Bij de patiënten die $> 10,6$ mg/kg ribavirine (dosis van 800 mg voor een gemiddelde patiënt van 75 kg) kregen, ongeacht genotype of virusbelasting, waren de responsratio's significant hoger dan bij patiënten die $\leq 10,6$ mg/kg ribavirine kregen (**Tabel 9**), terwijl de responsratio's bij patiënten die $> 13,2$ mg/kg ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 8 Aanhoudende virologische respons (% HCV-negatieve patiënten)

Behandelingsvoorschrift Aantal patiënten	PegIntron als monotherapie				PegIntron + ribavirine		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Respons aan het einde van de behandeling	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Aanhoudende respons	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgram/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgram/kg

I Interferon-alfa-2b 3 MIE

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgram/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 tot 0,5 microgram/kg) + ribavirine (1000/1200 mg)

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

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

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

Tabel 9 Aanhoudende-responsratio's met PegIntron + ribavirine (op basis van de dosis ribavirine, het genotype en de virale belasting)

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

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgram/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 tot 0,5 microgram/kg) + ribavirine (1000/1200 mg)

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

In het onderzoek met PegIntron als monotherapie werd de Kwaliteit van Leven in het algemeen minder aangetast door 0,5 microgram/kg PegIntron dan door 1,0 microgram/kg PegIntron eenmaal per week of 3 MIE Interferon-alfa-2b driemaal per week.

In een bijzonderlijke studie kregen 224 patiënten met genotype 2 of 3 1,5 microgram/kg PegIntron eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met 800 mg – 1400 mg p.o. ribavirine gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1400 mg toegediend) (**Tabel 10**). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodel 3/4).

Tabel 10 Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*

	PegIntron 1,5 µg/kg eenmaal per week + ribavirine 800-1400 mg/dag		
	Respons aan het einde van de behandeling	Aanhoudende virologische respons	Recidief
Alle patiënten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (6/91)
> 600.000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Elke patiënt met een niet-detecteerbaar HCV-RNA-niveau tijdens het follow-up-bezoek in week 12 en met ontbrekende gegevens tijdens het follow-up-bezoek in week 24 werd beschouwd als een aanhoudende responder. Elke patiënt met ontbrekende gegevens tijdens en na de follow-up in week 12 werd beschouwd als een niet-responder in week 24 van de follow-up.

De 6-maanden behandeling in dit onderzoek werd beter getolereerd dan de een-jaars behandeling in het spilonderzoek met de combinatietherapie, 5 % vs. 14 % voor stopzetting, 18 % vs. 49 % voor dosisaanpassing.

In een niet-comparatieve studie kregen 235 patiënten met genotype 1 en lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) 1,5 microgram/kg PegIntron eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met volgens gewicht aangepast ribavirine. De totale aanhoudende responsratio na een behandelingsduur van 24 weken was 50 %. Eenenvierde procent van de patiënten (97/235) had niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-waarden in week 4 en week 24 van de behandeling. In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 92 % (89/97). De hoge aanhoudende responsratio in deze subgroep van patiënten was geïdentificeerd tijdens een tussentijdse analyse (n=49) en werd prospectief bevestigd (n=48). Beperkte historische gegevens wijzen erop dat een behandeling gedurende 48 weken kan gepaard gaan met een hogere aanhoudende responsratio (11/11) en met een kleiner risico op recidief (0/11 in vergelijking met 7/96 na 24 weken behandeling).

In een omvangrijke, gerandomiseerde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van twee combinatiebehandelingsvoorschriften van PegIntron plus ribavirine [1,5 µg/kg en 1 µg/kg PegIntron, eenmaal per week subcutaan toegediend, beide gecombineerd met 800 tot 1400 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1000 tot 1200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3070 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C genotype 1. De respons op de behandeling werd bepaald aan de hand van de aanhoudende virologische respons (SVR), gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (zie **Tabel 11**).

Tabel 11 Virologische respons in behandelingsweek 12, respons aan het einde van de behandeling, recidiefratio* en aanhoudende virologische respons (SVR)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Respons aan het einde van de behandeling	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidief	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR bij patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA-PCR-analyse, met een onderste bepalinglimiet van 27 IE/ml.

Onvoldoende vroege virologische respons in behandelingsweek 12 (waarneembaar HCV-RNA met een aanname ten opzichte van de uitgangssituatie van $\leq 2 \log_{10}$) was een criterium voor beëindiging van de behandeling.

De drie behandelingsgroepen vertoonden een vergelijkbare aanhoudende virologische respons. Bij patiënten met een Afro-Amerikaanse achtergrond (een factor die een slechte prognose met zich meebrengt wat betreft eradicatie van HCV) leidde behandeling met PegIntron (1,5 µg/kg) plus ribavirine tot een betere aanhoudende virologische respons dan de combinatiebehandeling met 1 µg/kg PegIntron. Bij gebruik van 1,5 µg/kg PegIntron plus ribavirine was de aanhoudende virologische respons lager bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met normale ALT-waarden, bij patiënten die in de uitgangssituatie een virale belasting hadden van > 600.000 IE/ml en bij patiënten met een leeftijd van > 40 jaar. Bij blanke patiënten was de aanhoudende virologische respons hoger dan bij Afro-Amerikaanse patiënten. Het terugvalpercentage onder patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling bedroeg 24 %.

Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Niet eerder behandelde patiënten

Virologische respons in week 12 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met tenminste 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA. Virologische respons in week 4 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met tenminste 1 log of als niet-waarneembaar HCV-RNA. Deze tijdstippen (behandelingsweek 4 en behandelingsweek 12) bleken voorspellend te zijn voor aanhoudende respons (Tabel 12).

Tabel 12 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirine 800 – 1400 mg combinatietherapie

	Negatief			Positief		
	Geen respons in behande- lingsweek	Geen aanhou- dende respons	Negatief voorspel- bare waarde	Respons in behande- lingsweek	Aanhou- dende respons	Positief voorspel- bare waarde
Genotype *						
In week 4** (n=950)						
HCV-RNA negatief	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatief of ≥ 1 log vermindering van virale belasting	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
In week 12*** (n=915)						
HCV-RNA negatief	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)

	Negatief			Positief		
	Geen respons in behandelingsweek	Geen aanhoudende respons	Negatief voorspelbare waarde	Respons in behandelingsweek	Aanhoudende respons	Positief voorspelbare waarde
Genotype 1*						
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
In week 12 (n= 215)						
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotype 1 worden 48 weken behandeld

** Genotype 2, 3 worden 24 weken behandeld

*** De gepresenteerde resultaten zijn een momentopname. Er kan een patiënt ontbreken of een patiënt kan andere resultaten hebben gehad in week 4 of 12.

[†] De volgende criteria werden gebruikt in het protocol: Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $< 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $\geq 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie dan wordt HCV-RNA opnieuw getest in week 24 en indien positief wordt de behandeling stopgezet.

De negatieve voorspellende waarde voor aanhoudende respons bedroeg 98 % bij patiënten behandeld met PegIntron als monotherapie.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV en hiv besmet zijn. De respons op de behandeling in beide studies wordt weergegeven in **Tabel 13**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerde, multicenter studie waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd aan een groep die PegIntron (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden. Studie 2 (P02080) was een gerandomiseerde, single center studie waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd aan een groep die PegIntron (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 1 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-up periode van 6 maanden.

Tabel 13 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na PegIntron in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

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

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ week) + ribavirine (800 mg)	Interferon-alfa- 2b (3 MIE TIW) + ribavirine (800 mg)	p- waard e ^a	PegIntron (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800- 1200 mg) ^d	Interferon- alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirine (800- 1200 mg) ^d	p- waarde ^b
4						
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = drie keer per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-waarde op basis van de chi-square test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week PegIntron en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week PegIntron.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

Histologische respons: Leverbiopten werden verkregen voor en na de behandeling in Studie 1 en waren beschikbaar voor 210 van de 412 patiënten (51 %). Zowel de Metavir-score als de Ishak-graad daalden onder de patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine. Deze afname was significant onder de responders (-0,3 voor Metavir en -1,2 voor Ishak) en stabiel (-0,1 voor Metavir en -0,2 voor Ishak) onder de non-responders. In termen van activiteit vertoonde ongeveer 1/3 van de aanhoudende responders verbetering en geen enkel vertoonde verergering. Er werd geen verbetering in termen van fibrose waargenomen in deze studie. Steatose was significant verbeterd bij patiënten die met het HCV-Genotype 3 besmet zijn.

PegIntron/ribavirine herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling

Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2293 patiënten met matige tot ernstige fibrose, die niet reageerden op eerdere behandeling met een combinatie van alfa-interferon/ribavirine, herbehandeld met PegIntron, 1,5 microgram/kg subcutaan, éénmaal per week, in combinatie met een hoeveelheid ribavirine aangepast aan het gewicht. Het niet reageren op eerdere behandeling werd gedefinieerd als recidief of non-respons (HCV-RNA- positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling).

Patiënten die HCV-RNA-negatief waren na week 12 van de behandeling zetten de behandeling nog 48 weken voort en werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. Respons week 12 werd gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. Aanhoudende virologische respons (SVR) wordt gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (Tabel 14).

Tabel 14 Responsratio's bij herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling

	Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling				
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Totaal	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5 ; 23,9
Aanvankelijk effect					
Recidief	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6

	Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling				
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (98/385) 11,2 ; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	19,9 (123/1242) 17,7 ; 22,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	66,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
METAVIR Fibrose score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,9 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL (>600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
LVL (≤600.000 IE/ml)	48,1 (239/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR: Non-responder, gedefinieerd als serum/plasma HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling. Plasma HCV-RNA is gemeten met een op onderzoek gebaseerde kwantitatieve polymerasekettingreactie bepaling door een centraal laboratorium

*Intent to treat populatie is inclusief 7 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36 % (821/2286) van de patiënten een niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-spiegel na week 12 van de behandeling, gemeten met een op onderzoek gebaseerde test (detectielimiet 125 IE/ml). In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 56 % (463/823).

Bij patiënten bij wie de behandeling met niet-gepegyleerd interferon of gepegyleerd interferon eerder faalde en die negatief waren na week 12 was de aanhoudende responsratio respectievelijk 59 % en 50 %. Van 480 patiënten met een > 2 log virale reductie maar waarneembaar virus na week 12, zetten 188 patiënten de therapie voort. Bij deze patiënten was de SVR 12 %.

Voor patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling met gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine was het minder waarschijnlijk dat ze een week 12 effect bereikten na herbehandeling dan voor patiënten die niet eerder reageerden op niet-gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine (12,4 % vs. 28,6 %).

Als echter een week 12 respons werd bereikt, was er weinig verschil in SVR, ongeacht eerdere behandeling of eerder effect.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn - volwassenen

In een grote langetermijn follow-up studie werden 567 patiënten geïncubeerd na behandeling tijdens een voorafgaande studie met PegIntron (met of zonder ribavirine). Het doel van de studie was het evalueren van de duurzaamheid van aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten. Ten minste 5 jaar langetermijn follow-up werd voltooid na behandeling bij 327 patiënten en slechts 3 van de 366 aanhoudende responders recidiveerden tijdens de studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar is 99 % (95 % CI: 98-100 %) voor alle patiënten. SVR na behandeling van chronische HCV met PegIntron (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische aandoeningen bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid – pediatrische patiënten

Er is een multicenterstudie verricht waaraan werd deelgenomen door kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA; deze proefpersonen werden, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie, gedurende 24 of 48 weken behandeld met 15 mg/kg ribavirine per dag plus 30 µg/m² PegIntron eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie PegIntron en ribavirine zorgvuldig afgevoerd te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in Tabel 15.

Tabel 15 Aanhoudende virologische respons (n^{a,b} (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen n = 107

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

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responder/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn – Pediatrische patiënten

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrische patiënten met chronische hepatitis C opgenomen na behandeling in een multicenterstudie. Daarvan waren er 63 aanhoudende responders. Het doel van de studie was jaarlijks de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) te evalueren en de impact te beoordelen van de aanhoudende virale negativiteit op de klinische resultaten voor patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na behandeling met 24 of 48 weken peginterferon alfa-2b en ribavirine. Aan het einde van de 5 jaar had 85 % (80/94) van alle geïncubeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrische proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

PegIntron is een goed geïdentificeerd gemodificeerd polyethyleenglycol- ('gepegyleerd') derivaat van interferon-alfa-2b en het bestaat in hoofdzaak uit mono-gepegyleerde componenten. De plasmahalfwaardetijd van PegIntron is verlengd in vergelijking met het niet-gepegyleerde interferon-alfa-2b. PegIntron is in staat tot depeglylering tot vrij interferon-alfa-2b. De biologische activiteit van de gepegyleerde isomeren is kwalitatief vergelijkbaar, maar zwakker dan die van vrij interferon-alfa-2b.

Na subcutane toediening worden maximale serumconcentraties bereikt binnen 15-44 uur na toediening en ze houden aan tot 48-72 uur na toediening.

De C_{max} - en AUC-waarden van PegIntron nemen toe op een dosisproportionele wijze. Het schijnbare gemiddelde distributievolume is 0,99 l/kg.

Bij meervoudige dosering is er een accumulatie van immunoreactieve interferonen. Er is echter slechts een geringe toename van de biologische activiteit, zoals blijkt uit een biologische testmethode.

De gemiddelde (standaarddeviatie) halfwaardetijd voor de eliminatie van PegIntron bedraagt ongeveer 40 uur (13,3 uur), met schijnbare klaring van 22,0 ml/uur/kg. De mechanismen die een rol spelen bij de klaring van interferonen bij de mens zijn nog niet volledig duidelijk. Dit kan tegen zou de renale eliminatie kunnen instaan voor een minderheid (ongeveer 30 %) van de schijnbare klaring van PegIntron.

Nierinsufficiëntie

Nierklaring lijkt in te staan voor 30 % van de totale klaring van PegIntron. In een onderzoek met eenmalige dosis (1,0 microgram/kg) bij patiënten met nierinsufficiëntie, verhoogden de C_{max} , AUC en halfwaardetijd in verhouding tot de graad van nierinsufficiëntie.

Na meervoudige doses PegIntron (1,0 microgram/kg subcutaan toegediend elke week gedurende vier weken) wordt de klaring van PegIntron vermindert met een gemiddelde van 17 % bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 ml/minuut) en met een gemiddelde van 44 % bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/minuut) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Op basis van gegevens over eenmalige dosis, was de klaring gelijk bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die geen dialyse ondergingen en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. De dosis PegIntron voor monotherapie dient te worden verlaagd bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/minuut mogen niet behandeld worden met PegIntron in combinatie met ribavirine (bi-therapie of tri-therapie) (zie rubriek 4.3).

Vanwege de opvallende verschillen in de farmacokinetiek van interferon van patiënt tot patiënt, wordt het aanbevolen dat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie nauwlettend te volgen gedurende de behandeling met PegIntron (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van PegIntron werd niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Leeftijd beïnvloedde de farmacokinetiek van PegIntron na een eenmalige subcutane dosis van 1,0 microgram/kg niet. De gegevens suggereren dat er geen aanpassing van de dosis PegIntron noodzakelijk is op basis van de toegenomen leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor PegIntron en ribavirine (capsules en drank) bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C zijn geëvalueerd tijdens een klinisch onderzoek. Voor kinderen en adolescenten die een op hun lichaamsoppervlak gebaseerde dosering van 60 µg/m²/week PegIntron kregen, werd voorspeld dat de log-getransformeerde geschatte verhouding

van blootstelling tijdens het doseringsinterval 58 % (90 % CI: 141-177 %) hoger zou zijn dan de waarde die was waargenomen bij volwassen patiënten die 1,5 µg/kg/week kregen.

Interferon-neutraliserende factoren

Testen voor interferon-neutraliserende factoren werden uitgevoerd op serumstalen van patiënten die PegIntron kregen in het klinisch onderzoek. Interferon-neutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij patiënten die 0,5 microgram/kg PegIntron kregen, bedraagt 1,1 %.

Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

PegIntron

Bijwerkingen die niet werden waargenomen tijdens de klinische onderzoeken, kwamen ook niet voor in de toxiciteitsonderzoeken bij apen. Deze onderzoeken werden beperkt tot vier weken omwille van het ontstaan van anti-interferonantilichamen bij de meeste apen.

Reproductieonderzoeken met PegIntron werden niet uitgevoerd. Interferon-alfa-2b bleek abortief te zijn bij primaten. Dit geldt waarschijnlijk ook voor PegIntron. Effecten op de fertiliteit werden niet vastgesteld. Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de experimentele melk van dieren of mensen (zie rubriek 4.6 voor de betreffende gegevens over zwangerschap en borstvoeding bij de mens). PegIntron vertoonde geen genotoxisch vermogen.

De relatieve non-toxiciteit van monomethoxy-polyethyleenglycol (mPEG), dat vrijgesteld wordt vanuit PegIntron door metabolisme *in vivo*, werd aangetoond in preklinische acute en subchronische toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en apen, standaardonderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling en in *in vitro* mutageniteitsonderzoeken.

PegIntron plus ribavirine

PegIntron in combinatie met ribavirine veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de behandeling gerelateerde verandering was een reversibele, milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

Er werden geen studies uitgevoerd om de effecten van de behandeling met PegIntron op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken bij jonge dieren. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatieratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de SmPC van Rebetol als PegIntron in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

watervrij dinatriumfosfaat
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
sucrose
polysorbaat 80

Oplosmiddel
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag uitsluitend bereid worden met het oplosmiddel dat hierbij geleverd wordt (zie rubriek 6.6). In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór bereiding
3 jaar.

Na bereiding

- Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C.
- Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voor dat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen onder normale omstandigheden niet meer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het poeder is verpakt in een 2 ml injectieflacon (type I flintglas) met een butylrubberen stop in een aluminium dichting met een polypropyleen beschermkap. Het oplosmiddel is verpakt in een 2 ml ampul (type I flintglas).

PegIntron wordt geleverd in:

- 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie en 1 ampul met oplosmiddel voor parenteraal gebruik;
- 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie, 1 ampul met oplosmiddel voor parenteraal gebruik, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje;
- 4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 4 ampullen met oplosmiddel voor parenteraal gebruik;
- 4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, 4 ampullen met oplosmiddel voor parenteraal gebruik, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes;
- 12 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 6 ampullen met oplosmiddel voor parenteraal gebruik.
- 12 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, 12 ampullen met oplosmiddel voor parenteraal gebruik, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De inhoud van iedere injectieflacon moet worden opgelost met 0,7 ml water voor injecties voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in

0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te waarborgen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 50 microgram/0,5 ml.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De inhoud van iedere injectieflacon moet worden opgelost met 0,7 ml water voor injecties voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 80 microgram/0,5 ml.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De inhoud van iedere injectieflacon moet worden opgelost met 0,7 ml water voor injecties voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 100 microgram/0,5 ml.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De inhoud van iedere injectieflacon moet worden opgelost met 0,7 ml water voor injecties voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 120 microgram/0,5 ml.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De inhoud van iedere injectieflacon moet worden opgelost met 0,7 ml water voor injecties voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 150 microgram/0,5 ml.

Gebruik een steriele injectiespuit en injectienaald en injecteer 0,7 ml water voor injecties in de injectieflacon met PegIntron. Het poeder wordt volledig opgelost door zachtjes te schudden. De juiste dosis wordt met een steriele injectiespuit uit de injectieflacon opgezogen en geïnjecteerd. Een volledige instructieset wordt bij de Annex van de bijsluiter geleverd.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen geldt, dient de bereide oplossing vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn. Als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat mag deze niet gebruikt worden. Ongebruikt materiaal moet weggegooid worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2000

Datum van laatste verlenging: 25 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 50 microgram peginterferon-alfa-2b zoals gemeten op proteïnebasis.

Elke voorgevulde pen levert 50 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 80 microgram peginterferon-alfa-2b zoals gemeten op proteïnebasis.

Elke voorgevulde pen levert 80 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 100 microgram peginterferon-alfa-2b zoals gemeten op proteïnebasis.

Elke voorgevulde pen levert 100 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 120 microgram peginterferon-alfa-2b zoals gemeten op proteïnebasis.

Elke voorgevulde pen levert 120 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 microgram peginterferon-alfa-2b zoals gemeten op proteïnebasis.

Elke voorgevulde pen levert 150 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b wanneer opgelost zoals aanbevolen.

Het actieve bestanddeel is een covalent conjugaat van recombinant interferon-alfa-2b* met monomethoxypolyethylenglycol. De sterkte van dit product mag niet vergeleken worden met die van een andere gepegyleerde of niet-gepegyleerde proteïne van dezelfde therapeutische klasse (zie rubriek 5.1).

*geproduceerd door rDNA-technologie in *E. coli* cellen die drager zijn van een genetisch gemodificeerde plasmidehybride die een interferon-alfa-2b-gen afkomstig van menselijke leukocyten bevat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke voorgevulde pen bevat 40 mg sucrose per 0,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

Wit poeder.

Helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen (tri-therapie)

PegIntron in combinatie met ribavirine en boceprevir (tri-therapie) is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) genotype 1 bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere therapie gefaald heeft (zie rubriek 5.1).

Zie de samenvatting van de productkenmerken (SmPC's) van ribavirine en boceprevir wanneer PegIntron in combinatie met deze geneesmiddelen gebruikt wordt.

Volwassenen (bi-therapie en monotherapie)

PegIntron is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten (18 jaar en ouder) met CHC die positief zijn voor hepatitis C-virus-RNA (HCV-RNA), met inbegrip van patiënten met gecompenseerde levercirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiel hiv (zie rubriek 4.4).

PegIntron in combinatie met ribavirine (bi-therapie) is geïndiceerd voor de behandeling van CHC-infectie bij volwassen patiënten die niet eerder zijn behandeld, met inbegrip van patiënten met een co-infectie met klinisch stabiel hiv, en bij volwassen patiënten bij wie eerdere behandelingen met interferon-alfa (gepegyleerd of niet-gepegyleerd) in combinatie met ribavirine of monotherapie met interferon-alfa faalden (zie rubriek 5.1).

Monotherapie met interferon, inclusief PegIntron, is met name geïndiceerd in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Zie de SmPC van ribavirine wanneer PegIntron in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

Pediatrische patiënten (bi-therapie)

PegIntron is geïndiceerd, in combinatie met ribavirine, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot de volwassen leeftijd is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei induceert die bij sommige patiënten irreversibel kan zijn. De beslissing om te behandelen dient van geval per geval genomen te worden (zie rubriek 4.4).

Zie de SmPC van ribavirine capsules of drank wanneer PegIntron in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen gestart en gevolgd worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hepatitis C.

Toediening

PegIntron moet eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd worden. De toegediende dosis bij volwassenen hangt af van het feit of het als combinatietherapie (bi-therapie of tri-therapie) gebruikt wordt of als monotherapie.

PegIntron combinatietherapie (bi-therapie of tri-therapie)

Bi-therapie (PegIntron met ribavirine): geldt voor alle volwassen en pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Tri-therapie (PegIntron met ribavirine en boceprevir): geldt voor volwassen patiënten met genotype 1-CHC.

Volwassenen – Toe te dienen dosis

1,5 microgram PegIntron/kg/week in combinatie met ribavirine capsules.

De dosis van 1,5 µg/kg PegIntron die bedoeld is om in combinatie met ribavirine gebruikt te worden, kan worden weergegeven in gewichtsklassen met de sterkte van PegIntron overeenkomstig **Tabel 1**. Ribavirine-capsules moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Tabel 1 Dosering bij combinatietherapie*

Lichaamsgewicht (kg)	PegIntron		ribavirine-capsules	
	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)	Totale dagelijkse dosis ribavirine (mg)	Aantal capsules (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	800	5 ^b
76-80	120	0,5	800	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 3 's avonds

c: 3 's ochtends, 3 's avonds

d: 3 's ochtends, 4 's avonds

* Zie de SmPC van boceprevir voor gegevens over de bi-therapie toe te dienen dosis boceprevir.

Volwassenen - Duur van de behandeling - Niet eerder behandelde patiënten

Tri-therapie: Zie de SmPC van boceprevir.

Bi-therapie: Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Bij patiënten geïnfecteerd met het virus genotype 1, die in week 4 of 12 geen niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau hebben bereikt of een onvoldoende virologische respons vertonen, is het hoogst onwaarschijnlijk dat zij een aanhoudende virologische respons zullen ontwikkelen; bij deze patiënten moet worden overwogen om de behandeling te beëindigen (zie ook rubriek 5.1).

- Genotype 1:
 - Bij patiënten met een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau in behandelingsweek 12, moet de behandeling gedurende de volgende negen maanden voortgezet worden (d.w.z. in totaal 21 weken).
 - Bij patiënten bij wie in behandelingsweek 12 wel HCV-RNA kan worden waargenomen, maar bij wie het HCV-RNA-niveau met ≥ 2 log is afgenomen ten opzichte van de Ausgangssituatie, moet herbeoordeling plaatsvinden in behandelingsweek 24. Als er dan sprake is van een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau, moet de behandeling volledig worden afgemaakt (d.w.z. in totaal 48 weken behandeling). Als in behandelingsweek 24 nog steeds HCV-RNA kan worden waargenomen, moet echter overwogen worden om de behandeling te beëindigen.
 - Bij de deelgroep van patiënten met een infectie van genotype 1 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) die HCV-RNA-negatief worden in week 4 van de behandeling en HCV-RNA-negatief blijven in week 24, kan de behandeling worden stopgezet na deze behandelingsduur van 24 weken, of worden voortgezet voor een bijkomende behandelingsduur van 24 weken (d.w.z. totale behandelingsduur van 48 weken).
- Een totale behandelingsduur van 24 weken kan echter gepaard gaan met een hoger risico op recidief dan een behandelingsduur van 48 weken (zie rubriek 5.1).

- Genotype 2 of 3:
Het wordt aangeraden alle patiënten gedurende 24 weken met bi-therapie te behandelen, behalve voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en 48 weken behandeling zouden moeten krijgen.
- Genotype 4:
Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten die geïnfecteerd zijn met genotype 4 moeilijker te behandelen zijn, en beperkte studiegegevens (n=66) tonen aan dat ze compatibel zijn met een behandelingsduur met bi-therapie die gebruikt wordt bij patiënten met genotype 1.

Volwassenen - Duur van de behandeling - HCV/hiv co-infectie

Bi-therapie: De aanbevolen behandelingsduur voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, bedraagt met bi-therapie 48 weken, ongeacht het genotype.

Voorspelbaarheid van respons en non-respons bij HCV/hiv co-infectie - Vroege virologische respons in week 12, gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA, bleek voorspellend te zijn voor aanhoudende respons. De negatieve voorspellende waarde voor aanhoudende respons bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een combinatiebehandeling van PegIntron en ribavirine kregen, bedroeg 99 % (67/68; Studie 1) (zie rubriek 5.1). Een positieve voorspellende waarde van 50 % (52/104; Studie 1) werd waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en bi-therapie kregen.

Volwassenen - Duur van de behandeling – Herbehandeling

Tri-therapie: Zie de SmPC van boceprevir.

Bi-therapie: Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Alle patiënten, ongeacht het genotype, bij wie het serum HCV-RNA in week 12 lager lag dan de detectielimiet moeten 48 weken bi-therapie krijgen. Bij herbehandelde patiënten die in week 12 geen virologische respons (d.w.z. HCV-RNA lager dan de detectielimiet) hebben ontwikkeld, is het onwaarschijnlijk dat zij een aanhoudende virologische respons zullen ontwikkelen na 48 weken behandeling (zie ook rubriek 5.1). Herbehandeling met gepegyleerde interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine gedurende langer dan 48 weken is niet onderzocht bij non-responders met genotype 1.

Pediatrische patiënten (alleen bi-therapie) - Toe te dienen dosis

Bij kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten wordt de dosis PegIntron bepaald op basis van het lichaamsoppervlak, en de dosis ribavirine op basis van het lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis PegIntron is 60 µg/m²/week subcutaan toe te dienen, in combinatie met 15 mg/kg/dag ribavirine, oraal met voedsel toe te dienen, verdeeld over twee doses ('s ochtends en 's avonds).

Pediatrische patiënten (alleen bi-therapie) - Duur van de behandeling

- Genotype 1:
De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt één jaar. Bij extrapolatie van klinische gegevens over combinatietherapie met standaard interferon bij pediatrische patiënten (negatieve voorspelbare waarde 96 % voor interferon-alfa-2b/ribavirine), blijkt dat het zeer onwaarschijnlijk is dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen. Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met PegIntron/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van < 2 log₁₀ ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2 of 3:
De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt 24 weken.
- Genotype 4:
Tijdens het klinische onderzoek met PegIntron/ribavirine zijn slechts 5 kinderen en adolescenten met genotype 4 behandeld. De aanbevolen behandelingsduur met bi-therapie bedraagt één jaar. Het wordt aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met PegIntron/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een

daling vertoont van $< 2 \log_{10}$ ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.

Monotherapie met PegIntron - Volwassenen

Toe te dienen dosis

Het behandelingsvoorschrift voor PegIntron als monotherapie is 0,5 of 1,0 µg/kg/week. De laagste sterkte van PegIntron die beschikbaar is, bedraagt 50 µg/0,5 ml; daarom moeten de doses bij patiënten die 0,5 µg/kg/week voorgeschreven krijgen, worden aangepast volgens volume zoals aangeduid in **Tabel 2**. Bij een dosis van 1,0 µg/kg kunnen gelijkaardige volumeaanpassingen gebeuren of alternatieve sterktes gebruikt worden zoals aangeduid in **Tabel 2**. PegIntron monotherapie werd niet onderzocht bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn.

Tabel 2 Dosering bij monotherapie

Lichaamsgewicht (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Eenmaal per week toe te dienen (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,2 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterktes en volumina van PegIntron te combineren.

Duur van de behandeling

Bij patiënten die in week 12 een virologische respons hebben vertoond, moet de behandeling gedurende ten minste de volgende drie maanden voortgezet worden (d.w.z. in totaal zes maanden). De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten moet gebaseerd zijn op prognostische factoren (bv. genotype, leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

Dosisaanpassing voor alle patiënten (monotherapie en combinatietherapie)

Als ernstige bijwerkingen of afwijkingen van de laboratoriumwaarden optreden tijdens de behandeling met PegIntron als monotherapie of combinatietherapie, dan moet de dosis van PegIntron en/of ribavirine op gepaste wijze worden aangepast tot de bijwerkingen afnemen. Het wordt niet aanbevolen de dosis bocoprevir te verlagen. Bocoprevir mag niet zonder PegIntron en ribavirine worden toegediend.

Aangezien therapietrouw van belang kan zijn voor een therapeutisch resultaat, moet de dosis van PegIntron en ribavirine zo dicht mogelijk bij de aanbevolen standaarddosis gehouden worden. Richtlijnen voor dosisaanpassing werden tijdens de klinische onderzoeken ontwikkeld.

Tabel 2a Richtlijnen voor dosisaanpassing van de combinatietherapie op basis van laboratoriumparameters

Laboratorium-waarden	Verlaag alleen de dagelijkse dosis ribavirine (zie opmerking 1) als:	Verlaag alleen de dosis PegIntron (zie opmerking 2) als:	Stop met de combinatie-therapie als:
Hemoglobine	8,5 tot < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Volwassenen: Hemoglobine bij: Patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte	hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)		< 12 g/dl na 4 weken met een verlaagde dosis
Kinderen en adolescenten: niet van toepassing			
Leukocyten	-	1,0 tot < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofielen	-	0,5 tot < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Bloedplaatjes	-	25 tot < 50 x 10 ⁹ /l (volwassenen) 50 tot < 70 x 10 ⁹ /l (kinderen en adolescenten)	< 25 x 10 ⁹ /l (volwassenen) < 50 x 10 ⁹ /l (kinderen en adolescenten)
Bilirubine - directe	-	-	2,5 x BNW*
Bilirubine - indirecte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (gedurende > 4 weken)
Serum creatinine	-	-	> 2,0 mg/dl
Creatinineklaring	-	-	Stop met Ribavirine als CrCl < 50 ml/min
Alanine aminotransferase (ALAT) of Aspartaat aminotransferase (ASAT)	-	-	2 x uitgangswaarde en > 10 x BNW* 2 x uitgangswaarde en > 10 x BNW*

* Boven grens van de normale waarde

Opmerking 1: Bij volwassen patiënten bestaat de 1^e dosisverlaging van ribavirine uit een verlaging met 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De 2^e dosisverlaging van ribavirine, indien nodig, bestaat uit een extra verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis ribavirine tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één capsule van 200 mg en 's avonds twee capsules van 200 mg.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis ribavirine bij de 1^e dosisverlaging teruggebracht tot 12 mg/kg/dag en bij de 2^e dosisverlaging tot 8 mg/kg/dag.

Opmerking 2: Bij volwassen patiënten bestaat de 1^e dosisverlaging van PegIntron uit een verlaging tot 1 µg/kg/week. De 2^e dosisverlaging van PegIntron, indien nodig, bestaat uit een verlaging tot 0,5 µg/kg/week. Voor patiënten die PegIntron als monotherapie gebruiken wordt voor dosisverlaging verwezen naar de richtlijnen betreffende monotherapie dosisverlaging.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis PegIntron bij de 1^e dosisverlaging teruggebracht tot 40 µg/m²/week en bij de 2^e dosisverlaging tot 20 µg/m²/week.

Dosisreductie van PegIntron bij volwassenen kan gebeuren door het voorgeschreven volume te verminderen of een lagere sterkte te gebruiken zoals aangeduid in **Tabel 2b**. Dosisreductie van PegIntron bij kinderen en adolescenten gebeurt door de aanbevolen dosis in twee stappen aan te passen, namelijk van de oorspronkelijke startdosering van 60 µg/m²/week, naar 40 µg/m²/week, en dan naar 20 µg/m²/week, indien nodig.

Tabel 2b Dosisverlaging van PegIntron in twee stappen bij combinatietherapie bij volwassenen

Eerste dosisverlaging tot PegIntron 1 µg/kg				Tweede dosisverlaging tot PegIntron 0,5 µg/kg			
Lichaams-gewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)	Lichaams-gewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 - 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlijnen voor dosisreductie bij PegIntron als monotherapie bij volwassenen

Richtlijnen voor dosisaanpassing voor volwassen patiënten die PegIntron als monotherapie gebruiken, worden weergegeven in **Tabel 3a**.

Tabel 3a Richtlijnen voor dosisaanpassing van PegIntron als monotherapie bij volwassenen op basis van laboratoriumparameters

Laboratorium-waarden	Verlaag de dosis PegIntron met de helft als:	Stop met PegIntron als:
Neutrofielen	0,5 tot < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Bloedplaatjes	25 tot < 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Bij volwassen patiënten die 0,5 µg/kg PegIntron als monotherapie gebruiken, kan dosisreductie gebeuren door het voorgeschreven volume met de helft te verminderen zoals aangegeven in **Tabel 3b**.

Tabel 3b Gereduceerde PegIntron dosis (0,25 µg/kg) voor de 0,5 µg/kg monotherapie bij volwassenen

Lichaamsgewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,2 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterkten en volumina van PegIntron te combineren.

Bij volwassen patiënten die 1,0 µg/kg PegIntron als monotherapie gebruiken, kan dosisreductie gebeuren door het voorgeschreven volume met de helft te verminderen of door een lagere sterkte te gebruiken zoals aangegeven in Tabel 3c.

Tabel 3c Gereduceerde PegIntron dosis (0,5 µg/kg) voor de 1,0 µg/kg monotherapie bij volwassenen

Lichaamsgewicht (kg)	Sterkte PegIntron (µg/0,5 ml)	Hoeveelheid PegIntron die toegediend moet worden (µg)	Volume PegIntron dat toegediend moet worden (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimale afgifte voor de pen bedraagt 0,2 ml.

* Moet de injectieflacon gebruiken.

** Voor patiënten > 120 kg moet de dosis PegIntron berekend worden op basis van het individuele gewicht van de patiënt. Hiervoor kan het noodzakelijk zijn verschillende sterkten en volumina van PegIntron te combineren.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Monotherapie

PegIntron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-50 ml/minuut) dient de startdosis van PegIntron verminderd te worden met 25 %. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-29 ml/minuut) dient de startdosis van PegIntron verminderd te worden met 50 %. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van PegIntron bij patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/minuut (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, waaronder hemodialysepatiënten, dienen nauwlettend gevolgd te worden. Indien de nierfunctie vermindert tijdens de behandeling, dient de behandeling met PegIntron te worden stopgezet.

Combinatietherapie

Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/minuut mogen niet behandeld worden met PegIntron in combinatie met ribavirine (zie ribavirine SmPC). Indien dit geneesmiddel wordt toegediend in combinatietherapie, moeten patiënten met een verminderde nierfunctie zorgvuldiger worden opgevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van anemie.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en de werkzaamheid van de therapie met PegIntron werden niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daarom mag PegIntron bij deze patiënten niet gebruikt worden.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn geen duidelijke leeftijdgebonden effecten op de farmacokinetiek van PegIntron. Gegevens van bejaarde patiënten behandeld met een dosis PegIntron voor eenmalig gebruik suggereren dat er geen aanpassing van de dosis PegIntron in verband met de leeftijd nodig is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

PegIntron kan gebruikt worden in combinatie met ribavirine bij pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder.

Wijze van toediening

PegIntron moet als subcutane injectie worden toegediend. Zie rubriek 6.6 voor instructies. Patiënten mogen zelf PegIntron injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor interferonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een voorgeschiedenis van een ernstige, reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de laatste voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4);
- Ernstige verzwakkende medische toestand;
- Auto-immune hepatitis of een voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte;
- Ernstige leverstoornissen of een gedecompenseerde levercirrose;
- Reeds bestaande schildklier-aandoening tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een klassieke behandeling;
- Epilepsie en/of stoornissen van het centraal zenuwstelsel (CZS).
- Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en cirrose en een Child-Pugh score van ≥ 6 hebben;
- Combinatie van PegIntron met telbivudine.

Pediatrische patiënten

- Bestaan van of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Combinatietherapie

Zie ook de SmPC's voor ribavirine en boceprevir indien PegIntron moet toegediend worden in combinatietherapie bij patiënten met chronische hepatitis C.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden bij sommige patiënten waargenomen gedurende de therapie met PegIntron, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en wijzigingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met PegIntron stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen

Indien een behandeling met peginterferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, mag deze pas worden ingesteld nadat een gepaste individuele diagnose en behandeling van de psychiatrische aandoening zijn gegarandeerd.

- Het gebruik van PegIntron bij kinderen en adolescenten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen werden vaker gerapporteerd bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met interferon alfa-2b in combinatie met ribavirine in vergelijking tot volwassen patiënten (2,4 % vs. 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de 6 maanden follow-up na de behandeling. Net als bij volwassen patiënten het geval was, ervoeren kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (zoals depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid).

Patiënten met verslavingsproblematiek

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten)

Gedurende de therapie, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, komen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor. De langetermijngegevens die beschikbaar zijn bij kinderen die zijn behandeld met de combinatietherapie met gepegyleerd interferon/ribavirine zijn indicatief voor aanzienlijke groeivertraging. 32 procent (30/94) van de proefpersonen vertoonde 5 jaar na voltooiing van de therapie > 15 percentiel daling in lengte-voor-leeftijdpercentiel (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei induceerde die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte.

- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, werden er in de 5-jarige observationele follow-upstudie geen aanwijzingen gezien voor langetermijneffecten op de seksuele rijping.

Meer significante stupor en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, werden waargenomen bij sommige patiënten, gewoonlijk ouderen, die behandeld werden met hogere doses voor oncologisch indicaties. Terwijl deze effecten doorgaans reversibel zijn, duurde het bij enkele patiënten tot drie weken voordat ze volledig verdwenen waren. Zeer zelden kwamen epileptische aanvallen voor bij hoge doses interferon-alfa.

Alle patiënten uit de geselecteerde chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie voordat ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

Acute overgevoeligheid

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) werden zelden vastgesteld tijdens een therapie met interferon-alfa-2b. Als een dergelijke reactie optreedt tijdens de behandeling met PegIntron, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een gepaste medische therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

Cardiovasculair systeem

Zoals met interferon-alfa-2b, moeten volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige hartritmestoornissen, die een therapie met PegIntron krijgen toegediend, nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een elektrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) hartritmestoornissen reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie met PegIntron vereisen. Er zijn geen data bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening.

Leverfalen

PegIntron verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose. Zoals voor alle interferonen geldt, moet ook de behandeling met PegIntron onderbroken worden bij patiënten die een verlenging van de stollingsparameters ontwikkelen, wat kan wijzen op leverdecompensatie. Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

Pyrexie

Hoewel pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld tijdens de therapie met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

Hydratatie

Patiënten die een therapie met PegIntron krijgen moeten adequaat gehydrateerd worden aangezien sommige patiënten die met alfa-interferonen behandeld werden hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, ontwikkelden. Vochttoediening kan noodzakelijk zijn.

Longafwijkingen

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, met soms fatale afloop, werden zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa. Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspnoea of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze

röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, moet de behandeling met interferon-alfa onderbroken worden. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en een behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonaire bijwerkingen.

Auto-immuunziekten

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens de behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met een aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Schildklierafwijkingen en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïden therapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

Oculaire afwijkingen

Oftalmologische aandoeningen, inclusief retinale bloedingen, exsudaten in de retina, sereuze ablatio retinae en occlusie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen (zie rubriek 4.8). Alle patiënten zouden een oogonderzoek moeten ondergaan bij of voor het begin van de behandeling. Iedere patiënt die klachten heeft over oculaire symptomen, inclusief verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken worden aanbevolen tijdens de behandeling met PegIntron, in het bijzonder bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie, zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het moet worden overwogen de behandeling met PegIntron te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

Schildklierafwijkingen

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten die voor chronische hepatitis C met interferon-alfa behandeld werden schildklierafwijkingen, hetzij hypo- of hyperthyroïdie. Ongeveer 21 % van de kinderen die met PegIntron/ribavirine combinatietherapie behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 2 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een therapie met PegIntron te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Bepaal de TSH-spiegels indien de patiënt tijdens de behandeling symptomen ontwikkelt die wijzen op een eventuele schildklierdisfunctie. In geval van schildklierdisfunctie, kan de behandeling met PegIntron voortgezet worden indien de TSH-spiegels binnen het normale bereik kunnen worden gehouden met geneesmiddelen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

Metabolische stoornissen

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

HCV/hiv co-infectie

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een hoog-actieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien PegIntron en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie SmPC ribavirine).

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV-behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische afwijkingen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze populatie patiënten (zie rubriek 4.2 en onder 'Laboratoriumtesten' en rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met de combinatietherapie van PegIntron en ribavirine samen met zidovudine, lopen een verhoogd risico om anemie te ontwikkelen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van deze combinatie en zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (N = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie ook de desbetreffende SmPC's van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewaarding en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om toxiciteit bij de combinatie PegIntron en ribavirine te overlappen.

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV

Gevallen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige gevolgen), zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gevolgd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

Dentale en periodontale stoornissen

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van PegIntron en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Ontvangers van een orgaantransplantaat

De veiligheid en werkzaamheid van PegIntron alleen of in combinatie met ribavirine voor de behandeling van hepatitis C werden niet bestudeerd bij personen die een lever of een ander orgaan getransplanteerd kregen. Preliminair gegevens suggereren dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

Andere

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriarisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van PegIntron bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologiebepalingen, het routinebloedonderzoek en een test van de schildklierfunctie moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór de therapie met PegIntron. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met PegIntron als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

- Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofielentelling $\geq 1500/\text{mm}^3$
- TSH-spiegel moet binnen de normale limieten liggen

Laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de therapie uitgevoerd worden en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

Langetermijn onderhoudsmonotherapie

In een klinische studie is aangetoond dat monotherapie met een lage dosering peginterferon-alfa-2b (0,5 µg/kg/week) niet effectief is als langetermijn onderhoudsbehandeling (met een gemiddelde duur van 2,5 jaar) om verergering van de ziekte te voorkomen bij non-responders met gecompenseerde levercirrose. In vergelijking met geen behandeling werd er geen statistisch significant effect waargenomen wat betreft de tijd die het duurde voor ontwikkeling van het eerste klinische voorval (leverdecompensatie, hepatocellulair carcinoom, overlijden en/of levertransplantatie). PegIntron monotherapie dient niet gebruikt te worden als langetermijn onderhoudsbehandeling.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van PegIntron

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Telbivudine

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan toegediend, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op de ontwikkeling van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de SmPC van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van PegIntron met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Methadon

Bij patiënten met chronische hepatitis C, die een stabiele methadon-onderhoudsbehandeling kregen en niet eerder peginterferon-alfa-2b kregen, zorgde een toevoeging van subcutaan PegIntron 1,5 microgram/kg/week gedurende 4 weken voor een toename van ongeveer 15 % van de R-methadon-AUC (95 % betrouwbaarheidsinterval voor een geschatte AUC-ratio van 103-128 %). Het klinisch belang van deze bevinding is niet bekend; patiënten moeten echter gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van een toegenomen sedatief effect, alsook op ademhalingsdepressie. Vooral bij patiënten die een hoge methadondosis krijgen, moet rekening worden gehouden met QTc-verlenging.

Effect van peginterferon alfa-2b op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

De potentiële interactie van peginterferon alfa-2b (PegIntron) op substraten van metabole enzymen werd geëvalueerd in 3 klinisch farmacologische studies op meermalige doseringen. In deze studies werden de effecten van meervoudige doseringsregimen van peginterferon alfa-2b (PegIntron) onderzocht bij proefpersonen met hepatitis C (1,5 mcg/week) of gezonde proefpersonen (1 mcg/week of 3 mcg/week) (**Tabel 4**). Een klinisch significante farmacokinetische interactie is niet waargenomen tussen peginterferon alfa-2b (PegIntron) en tolbutamide, midazolam of dapson; daarom is geen dosisaanpassing nodig wanneer peginterferon alfa-2b (PegIntron) wordt toegediend met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9, CYP3A4 en N-acetyltransferase. Gelijktijdige toediening van peginterferon alfa-2b (PegIntron) met cafeïne of desipramine gaf een geringe verhoging van de blootstelling van cafeïne en desipramine. Indien patiënten PegIntron met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 of CYP2D6 krijgen toegediend, is het onwaarschijnlijk dat de omvang van de daling in cytochroom P450-activiteit een klinische impact heeft, behalve bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge (**Tabel 5**).

Tabel 4 Effect van peginterferon alfa-2b op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis peginterferon alfa-2b	Studiepopulatie	Geometrische gemiddelde ratio (Ratio met/zonder peginterferon alfa-2b)	
			AUC ₀₋₂₄ (90 % BI)	C _{max} (90 % BI)
Cafeïne (CYP1A2-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	1,30 [#] (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamide (CYP2C9-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	1,1 [#] (0,94, 1,28)	NVT
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	0,90 [#] (0,81, 1,00)	NVT
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextromethorfan hydrobromide (CYP2D6 en CYP3A4-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=22)	0,96 ^{##} (0,73, 1,26)	NVT
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	2,03 [#] (1,55, 2,67)	NVT
Desipramine (CYP2D6-substraat)	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/week (4 weken)	Gezonde proefpersonen (n=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis peginterferon alfa-2b	Studiepopulatie	Geometrisch gemiddelde ratio (Ratio met/zonder peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90 % BI)	C _{max} (90 % BI)
	3 mcg/kg/week (2 weken)	Gezonde proefpersonen (n=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferase-substraat)	1,5 mcg/kg/week (4 weken)	Proefpersonen met chronische hepatitis C (n=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Berekend uit urinegegevens, verzameld met een interval van 48 uur

Berekend uit urinegegevens, verzameld met een interval van 24 uur

Tabel 5 Voorzorgen voor gelijktijdige toediening (PegIntron moet zorgvuldig toegediend worden bij gelijktijdige toediening met onderstaande geneesmiddelen)

Geneesmiddelen	Tekenen, symptomen en behandeling	Mechanisme en risicofactoren
Theofylline	Toediening van theofylline met het product (PegIntron) kan de bloedconcentraties van theofylline verhogen. Zorgvuldige toediening van theofylline met het product (PegIntron) is aanbevolen. De bijsluiter van theofylline moet geraadpleegd worden bij gelijktijdige toediening met het product (PegIntron)	Het metabolisme van theofylline wordt onderdrukt door de remmende werking van het product (PegIntron) op CYP1A2.
Thioridazine	Toediening van thioridazine met het product (PegIntron) kan de bloedconcentraties van thioridazine verhogen. Zorgvuldige toediening van thioridazine met het product (PegIntron) is aanbevolen. De bijsluiter van thioridazine moet geraadpleegd worden bij gelijktijdige toediening met het product (PegIntron)	Het metabolisme van thioridazine wordt onderdrukt door de remmende werking van het product (PegIntron) op CYP2D6.
Theofylline, antifyrine, warfarine	Verhoging van de bloedconcentraties van deze geneesmiddelen is gemeld bij toediening in combinatie met andere interferonpreparaten en daarom is voorzichtigheid geboden.	Het metabolisme van andere geneesmiddelen in de lever kan onderdrukt worden.
Zidovudine	Toediening in combinatie met andere interferonpreparaten kan het onderdrukkende effect op de beenmergfunctie versterken en verergering van de bloedcelreductie, zoals vermindering van witte bloedcellen, kan optreden.	Het werkingsmechanisme is niet bekend, maar er wordt aangenomen dat beide geneesmiddelen onderdrukkende effecten op het beenmerg hebben.

Geneesmiddelen	Tekenen, symptomen en behandeling	Mechanisme en risicofactoren
Immunosuppressieve therapie	Toediening in combinatie met andere interferonpreparaten kan het effect van immunosuppressieve therapie verzwakken bij transplantatiepatiënten (nier, beenmerg enz.).	Er wordt vanuit gegaan dat orgaanafstotingsreacties geïnduceerd kunnen worden.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen PegIntron en ribavirine vastgesteld tijdens een farmacokinetisch onderzoek met multiële doses.

HCV/hiv co-infectie

Nucleosideanalogen

Het gebruik van nucleosideanalogen, alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt ribavirine *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie SmPC ribavirine).

Exacerbatie van anemie veroorzaakt door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het behandelingsvoorschrift om hiv te behandelen, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een combinatie antiretrovirale therapie (ART) behandelingsvoorschrift indien deze al is ingesteld. Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

PegIntron wordt enkel aanbevolen voor gebruik bij vruchtbare vrouwen als zij effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Combinatietherapie met ribavirine

Men moet uiterst zorgvuldige maatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die PegIntron gebruiken in combinatie met ribavirine. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief contraceptivum gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie ribavirine SmPC).

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Interferon-alfa-2b bleek abortief te zijn bij primaten. Dit geldt waarschijnlijk ook voor PegIntron.

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. PegIntron mag enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Combinatietherapie met ribavirine

Ribavirine veroorzaakt ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Therapie met ribavirine is daarom gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mogelijke effecten van behandeling met PegIntron op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adviseer patiënten die tijdens de behandeling met PegIntron vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen, het besturen van voertuigen of bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen

Tri-therapie

Zie de SmPC voor boceprevir.

Bi-therapie en monotherapie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische onderzoeken met PegIntron in combinatie met ribavirine bij volwassenen, waargenomen bij meer dan de helft van de onderzoeksdeelnemers, waren vermoeidheid, hoofdpijn en reactie op de injectieplaats. Andere bijwerkingen die gemeld werden bij meer dan 25 % van de patiënten waren onder andere nausea, koude rillingen, slapeloosheid, anemie, pyrexie, myalgie, asthenie, pijn, alopecia, anorexie, gewicht verlaagd, depressie, rash en prikkelbaarheid. De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdzakelijk mild tot matig-ernstig en waren gemakkelijk te behandelen zonder dat aanpassen van de dosis of stopzetten van de therapie vereist was. Vermoeidheid, alopecia, pruritus, nausea, anorexie, gewicht verlaagd, prikkelbaarheid en slapeloosheid komen opvallend minder snel voor bij patiënten die met PegIntron monotherapie werden behandeld in vergelijking met patiënten die met combinatietherapie werden behandeld (zie Tabel 6).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gemeld bij volwassenen tijdens klinische onderzoeken of post-marketing surveillance bij patiënten behandeld met peginterferon-alfa-2b, inclusief PegIntron monotherapie of PegIntron/ribavirine. Deze reacties worden weergegeven in tabel 6 per orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen die gemeld werden bij volwassenen tijdens klinische onderzoeken of post-marketing surveillance bij patiënten behandeld met peginterferon-alfa-2b, inclusief PegIntron monotherapie of PegIntron + ribavirine.

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie*, faryngitis*
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis
Soms:	Injectieplaatsinfectie, onderste luchtweginfectie
Niet bekend:	Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HBV

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie
Zeer zelden:	Aplastische anemie
Niet bekend:	Pure red cell aplasia
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose
Niet bekend:	Acute overgevoelighedsreacties waaronder angioedeem, anafylaxie en anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura, systemische lupus erythematoses
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia
Vaak:	Hypocalciëmie, hyperuricaemia, dehydratie, verhoogde eetlust
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie
Zelden:	Diabetische ketoacidose
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, angst*, emotionele labiliteit*, concentratie verminderd, slapeloosheid
Vaak:	Agressief gedrag, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, anafanie, abnormale dromen, huilen
Soms:	Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychose, hallucinatie, paniekaanval
Zelden:	Bi-polaire stoornis
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën, manie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Amnesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, verwardheid, neuralgie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, encefalopathie
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie, conjunctivitis, oogirritatie, traanaandoening, oogpijn, droge ogen
Soms:	Exsudaten in de retina
Zelden:	Verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, retinale bloedingen, retinopathieën, occlusie van de retinale arterie, occlusie van de retinale vene, neuritis optica, papiloedeem, maculair oedeem
Niet bekend:	Sereuze ablatio retinae
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Slechthorendheid/gehoorverlies, tinnitus, vertigo
Soms:	Oorpijn

Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpataties, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Congestief hartfalen, cardiomyopathie, aritmie, pericarditis
Zeer zelden:	Cardiale ischemie
Niet bekend:	Pericardiale effusie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, flush
Zelden:	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspnoea*, hoest*
Vaak:	Dysfonie, epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rhinitis, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn
Zeer zelden:	Interstitiële longziekte
Niet bekend:	Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie*
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Braken*, nausea, abdominale pijn, diarree, droge mond*
Vaak:	Dyspepsie, gastro-esofageale reflux, stomatitis, mondulceratie, glossodynie, gingiva-bloeding, constipatie, flatulentie, hemorroïden, cheilitis, abdominale distensie, gingivitis, glossitis, tandaandoening
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis
Zeer zelden:	Ulceratieve colitis
Niet bekend:	Pigmentatie van de tong
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, pruritus*, droge huid*, rash*
Vaak:	Psoriasis, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, dermatitis, erythemateuze rash, eczeem, nachtzweeten, hyperhidrose, acne, furunkel, erytheem, urticaria, afwijkende haartextuur, nagelafwijking
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Myalgie, artralgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rabdomyolyse, myositis, reumatoïde artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, menorrhagie, menstruatiestoornis, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening, seksuele disfunctie, prostatitis, erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsreactie*, injectieplaatsinflammatie, vermoeidheid, asthenie, prikkelbaarheid, koude rillingen, pyrexie, influenza-achtige ziekte, pijn
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, injectieplaatspijn, malaise, faciaal oedeem, perifeer oedeem, abnormaal gevoel, dorst
Zeer zelden:	Injectieplaatsnecrose
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewicht verlaagd

*Deze bijwerkingen kwamen vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met PegIntron monotherapie.

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij volwassenen

De meeste gevallen van neutropenie en trombocytopenie waren mild (WHO-graad 1 of 2). Er waren enkele gevallen van ernstigere neutropenie bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis PegIntron in combinatie met ribavirine (WHO-graad 3: 39 van 186 [21 %]; en WHO-graad 4: 13 van 186 [7 %]).

In een klinisch onderzoek heeft ongeveer 1,2 % van de patiënten die met PegIntron of interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine behandeld werd, tijdens de behandeling levensbedreigende psychiatrische effecten gemeld. Deze effecten omvatten zelfmoordgedachten en poging tot zelfmoord (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten.

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Oftalmologische aandoeningen die zelden werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met alfa-interferonen zijn retinopathieën (inclusief maculair oedeem), retinale bloedingen, occlusie van de retinale arterie of ader, exsudaten in de retina, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, neuritis optica en papiloedeem (zie rubriek 4.4).

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuunmediëerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën en het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (zie ook rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en PegIntron in combinatie met ribavirine krijgen, waren andere bijwerkingen (die niet gemeld werden bij mono-geïnfecteerde patiënten) die gemeld werden in de studies met een frequentie van > 5 %: orale candidiase (14 %), verworven lipodystrofie (13 %), verlaagde CD4-lymfocyten (8 %), verminderde eetlust (8 %), verhoogde gamma-glutamyltransferase (9 %), rugpijn (5 %), verhoogde bloedamylase (6 %), verhoogd melkzuur in het bloed (5 %), cytolytische hepatitis (6 %), verhoogde lipase (6 %) en pijn in de ledematen (6 %).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Mitochondriale toxiciteit

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose zijn gemeld bij hiv-positieve patiënten die een NRTI-behandeling kregen in combinatie met ribavirine voor een gelijktijdige infectie met HCV (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumwaarden voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Hoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwamen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, kon het merendeel onder controle gehouden worden door dosisaanpassing en vereiste het zelden vroegtijdige stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Hematologische afwijkingen werden vaker gemeld bij patiënten die PegIntron in combinatie met ribavirine kregen in vergelijking met patiënten die interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een daling in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten, en werd een daling in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten die PegIntron in combinatie met ribavirine kregen. Anemie (hemoglobine < 9,4 g/dl) werd gemeld bij 12 % (23/194) van de patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine.

Daling in CD4-lymfocyten

Behandeling met PegIntron in combinatie met ribavirine werd geassocieerd met dalingen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De daling in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosisvermindering of stopzetten van de behandeling. Het gebruik van PegIntron in combinatie met ribavirine had geen merkbaar negatief effect op de controle van hiv-viremie tijdens de behandeling of de follow-up. Beperkte veiligheidsdata (N = 25) zijn beschikbaar bij gecoïnfekteerde patiënten met aantal CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie ook de desbetreffende SmPC's van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om de toxiciteit bij de combinatie PegIntron en ribavirine te overlappen.

Pediatrische patiënten

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine, was bij 25 % van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met PegIntron en ribavirine die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele daling in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentiel), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3^e percentiel bij 70 % van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde daling in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20 % van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3^e percentiel). 94 van de 107 kinderen werden in de 5-jarige langetermijn-follow-upstudie opgenomen. De effecten op de groei waren minder bij kinderen die 24 weken waren behandeld dan bij kinderen die 48 weken waren behandeld. Van vóór de behandeling tot het einde van de langetermijn-follow-up onder kinderen die 24 of 48 weken waren behandeld, namen de lengte-voor-leeftijdpercentielen met 1,3 resp. 9,0 percentielen af. 24 % van de kinderen (11/46) die 24 weken waren behandeld en 40 % van de kinderen (19/48) die 48 weken waren behandeld, had vanaf vóór de behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up een percentiele daling van > 15 in de lengte-voor-leeftijd in vergelijking met de baselinepercentielen vóór de behandeling. Bij 11 % van de

kinderen (5/46) die 24 weken waren behandeld en 13 % van de kinderen (6/48) die 48 weken waren behandeld, werd een percentiele daling waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf baseline vóór behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up. Voor gewicht, vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up, namen de gewicht-voor-leeftijd percentielen af met 1,3 resp. 5,5 percentielen onder de kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. Voor BMI namen de BMI-voor-leeftijd percentielen van vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up af met 1,8 resp. 7,5 percentielen bij kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. De afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de langetermijn-follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd. De afname in lengte, gewicht en BMI Z-scores die tijdens de behandelingsfase werden waargenomen in vergelijking met een normatieve populatie, was aan het einde van de langetermijn-follow-up bij kinderen die 48 weken waren behandeld niet geheel hersteld (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), neutropenie (33 %), vermoeidheid (30 %), anorexie (29 %) en erytheem op de injectieplaats (29 %). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bij 7 % (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1 %), pijn in een extremiteit (1 %), hoofdpijn (1 %), neutropenie (1 %) en pyrexie (4 %). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), boosheid (2 %), depressie/depressieve stemming (4 %) en hypothyreoïdie (3 %), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens de studie bij kinderen en adolescente patiënten behandeld met PegIntron in combinatie met ribavirine. Deze reacties worden weergegeven in **tabel 7** per orgaansysteem en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 7 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gemeld werden tijdens het klinisch onderzoek bij kinderen en adolescente patiënten behandeld met PegIntron in combinatie met ribavirine

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Schimmelinfectie, influenza, orale herpes, otitis media, streptokokkenfaryngitis, nasofaryngitis, sinusitis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis, urineweginfectie, gastro-enteritis
Bloed- en lymfieselsaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, leukopenie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak:	Zelfmoordgedachten [§] , zelfmoordpoging [§] , depressie, agressie, affectie labiliteit, boosheid, agitatie, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slapeloosheid
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Dysgeusie, syncope, stoornis van aandacht, slaperigheid, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, paresthesie, hypo-esthesie, psychomotorische hyperactiviteit, tremor
Oogaandoeningen	
Vaak:	Oogpijn
Soms:	Conjunctiva hemorrhagie, oog pruritus, keratitis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitatie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Flush
Soms:	Hypotensie, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Hoesten, epistaxis, faryngolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak, rhinorroe
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, nausea
Vaak:	Diarree, afteuze stomatitis, cheilitis, mondulceratie, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Dyspepsie, gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, droge huid
Vaak:	Pruritus, rash, erythematuze rash, eczeem, acne, erytheem
Soms:	Fotosensibilisatie, fotosensibilisatie, maculo-papuleuze rash, huidexfoliatie, pigmentaandoening, atopische dermatitis, huidverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Myalgie, artralgie
Vaak:	Skeletspierstelselpijn, pijn in extremiteit, rugpijn
Soms:	Spiercontractuur, spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen:	
Soms:	Proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Vrouw: dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatserytheem, vermoeidheid, pyrexie, rigor, influenza-achtige ziekte, asthenie, pijn, malaise, prikkelbaarheid
Vaak:	Injectieplaatsreactie, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, droogheid op de injectieplaats, injectieplaatspijn, het koud hebben
Soms:	Pijn op de borst, borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Groeivertraging (lengte en/of gewicht laag voor leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Soms:	Kneuzing

[§]klasse-effect van alfa-interferon bevattende producten – gerapporteerd met standaard interferon-therapie bij volwassen en pediatrische patiënten; met PegIntron gerapporteerd in volwassen patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij kinderen en adolescenten

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met PegIntron/ribavirine waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een daling in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubinewaarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot maximaal 10,5 keer de bedoelde dosis zijn gemeld. De maximale dagelijkse dosis die werd gemeld is 1200 µg gedurende één dag. Over het algemeen komen de bijwerkingen die gezien worden in gevallen van overdosering met PegIntron overeen met het bekende veiligheidsprofiel van PegIntron; echter, de ernst van de bijwerkingen kan toegenomen zijn. Standaardmethoden om de eliminatie van het geneesmiddel te verhogen, bv. dialyse, bleken niet nuttig te zijn. Er is geen specifiek antidotum voor PegIntron beschikbaar; daarom worden symptomatische behandeling en nauwgezette observatie van de patiënt aanbevolen in gevallen van overdosering. Indien beschikbaar wordt voorschrijvers geadviseerd om een antigifcentrum te raadplegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, Interferonen, ATC-code: L03AB10.

Recombinant interferon-alfa-2b covalent geconjugeerd aan monomethoxypolyethyleenglycol met een gemiddelde substitutiegraad van 1 mol polymeer/mol proteïne. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 31.300 dalton van het proteïnedeel ongeveer 19.300 dalton bedraagt.

Werkingsmechanisme

In vitro en *in vivo* onderzoeken suggereren dat de biologische activiteit van PegIntron afkomstig is van zijn interferon-alfa-2b-deel.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembranen. Onderzoeken met andere interferonen toonden een soortspecificiteit. Echter, sommige andere soorten, zoals rhesusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Na binding aan de celmembraan, stelt interferon een complexe sequentie van intracellulaire fenomenen in werking waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Er wordt verondersteld dat dit proces, tenminste ten dele, verantwoordelijk is voor de verschillende cellulaire reacties op interferon, waaronder de inhibitie van virusreproductie in cellen die met een virus geïnfecteerd zijn, suppressie van celproliferatie en immunomodulerende activiteiten zoals de verhoging van de fagocytair activiteit van macrofagen en toename van de specifieke cytotoxische werking van lymfocyten op doelcellen. Eén van die activiteiten of alle tezamen kunnen bijdragen aan de therapeutische effecten van interferon.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert eveneens de virusreproductie *in vitro* en *in vivo*. Alhoewel het precieze antivirale werkingsmechanisme onbekend is, lijkt interferon-alfa-2b het gastcelmetabolisme te wijzigen. Deze actie inhibeert de virusreproductie of als de virusreproductie toch doorgaat, zijn de nieuwe virionen niet in staat om de cel te verlaten.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamiek van PegIntron werd geëvalueerd in een studie met eenmalige toediening van stijgende doses bij gezonde personen aan de hand van een onderzoek van de variaties in de orale temperatuur, de concentraties van de effectorproteïnen zoals serumneopterine en 2'5'-oligoadenylaatsynthetase (2'5'-OAS), alsook het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Personen die behandeld werden met PegIntron, vertoonden een lichte dosisafhankelijke verhoging van de lichaamstemperatuur. Na toediening van eenmalige doses PegIntron van 0,25 tot 2,0 microgram/kg/week, was de neopterineconcentratie in het serum dosisafhankelijk gestegen. De reductie van het aantal neutrofielen en het aantal witte bloedcellen aan het einde van week 4 was gecorreleerd met de dosis PegIntron.

Klinische werkzaamheid en veiligheid – Volwassenen

Tri-therapie met PegIntron, ribavirine en boceprevir

Zie de SmPC van boceprevir.

Monotherapie met PegIntron en bi-therapie met PegIntron en ribavirine

Niet eerder behandelde patiënten

Twee spilonderzoeken werden uitgevoerd, één (C/I97-010) met PegIntron als monotherapie; de ander (C/I98-580) met PegIntron in combinatie met ribavirine. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze onderzoeken hadden chronische hepatitis C bevestigd door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 30 IE/ml), een leverbiopsie die overeenstemt met een histologische diagnose van chronische hepatitis zonder andere oorzaak voor de chronische hepatitis en een afwijkend ALAT-gehalte in het serum.

In het onderzoek met PegIntron als monotherapie werd een totaal van 916 niet eerder behandelde patiënten met chronische hepatitis C behandeld met PegIntron (0,5, 1,0 of 1,5 microgram/kg/week) gedurende één jaar met een follow-up-periode van zes maanden. Bovendien kregen 303 patiënten ter vergelijking interferon-alfa-2b (3 miljoen Internationale Eenheden [MIE] driemaal per week). Dit onderzoek toonde aan dat PegIntron superieur was aan interferon-alfa-2b (**Tabel 8**).

In het onderzoek met PegIntron in combinatie werden 1530 niet eerder behandelde patiënten gedurende één jaar behandeld met een van de volgende combinatiebehandelingsvoorschriften:

- PegIntron (1,5 microgram/kg/week) + ribavirine (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgram/kg/week gedurende één maand gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) + ribavirine (1000/1200 mg/dag), (n = 514).
- Interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag), (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van PegIntron (1,5 microgram/kg/week) en ribavirine significant effectiever dan de combinatie van interferon-alfa-2b en ribavirine (**Tabel 8**), met name bij patiënten met een infectie van genotype 1 (**Tabel 9**). De aanhoudende respons werd geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De responsratio's in dit onderzoek bleken echter ook afhankelijk te zijn van de dosis ribavirine die in combinatie met PegIntron of interferon-alfa-2b toegediend werd. Bij de patiënten die $> 10,6$ mg/kg ribavirine (dosis van 800 mg voor een gemiddelde patiënt van 75 kg) kregen, ongeacht genotype of virusbelasting, waren de responsratio's significant hoger dan bij patiënten die $\leq 10,6$ mg/kg ribavirine kregen (**Tabel 9**), terwijl de responsratio's bij patiënten die $> 13,2$ mg/kg ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 8 Aanhoudende virologische respons (% HCV-negatieve patiënten)

Behandelingsvoorschrift Aantal patiënten	PegIntron als monotherapie				PegIntron + ribavirine		
	P 1,5 304	P 1,0 297	P 0,5 315	I 303	P 1,5/R 511	P 0,5/R 514	I/R 505
Respons aan het einde van de behandeling	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Aanhoudende respons	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgram/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgram/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgram/kg

I Interferon-alfa-2b 3 MIE

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgram/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 tot 0,5 microgram/kg) + ribavirine (1000/1200 mg)

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

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

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

Tabel 9 Aanhoudende-responsratio's met PegIntron + ribavirine (op basis van de dosis ribavirine, het genotype en de virale belasting)

HCV-genotype	Dosis ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	43 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgram/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 tot 0,5 microgram/kg) + ribavirine (1000/1200 mg)

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

In het onderzoek met PegIntron als monotherapie werd de Kwaliteit van Leven in het algemeen minder aangetast door 0,5 microgram/kg PegIntron dan door 1,0 microgram/kg PegIntron eenmaal per week of 3 MIE interferon-alfa-2b driemaal per week.

In een afzonderlijke studie kregen 224 patiënten met genotype 2 of 3 1,5 microgram/kg PegIntron eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met 800 mg – 1400 mg p.o. ribavirine gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1400 mg toegediend) (Tabel 10). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodell 3/4).

Tabel 10 Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*

	PegIntron 1,5 µg/kg eenmaal per week + ribavirine 800-1400 mg/dag		
	Respons aan het einde van de behandeling	Aanhoudende virologische respons	Recidief
Alle patiënten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/99)
> 600.000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	29 % (17/75)

* Elke patiënt met een niet-detecteerbaar HCV-RNA-niveau tijdens het follow-up-bezoek in week 12 en met ontbrekende gegevens tijdens het follow-up-bezoek in week 24 werd beschouwd als een aanhoudende responder. Elke patiënt met ontbrekende gegevens tijdens en na de follow-up in week 12 werd beschouwd als een niet-responder in week 24 van de follow-up.

De 6-maanden behandeling in dit onderzoek werd beter getolereerd dan de een-jaars behandeling in het spilonderzoek met de combinatietherapie, 5 % vs. 14 % voor stopzetting, 18 % vs. 49 % voor dosisaanpassing.

In een niet-comparatieve studie kregen 235 patiënten met genotype 1 en lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) 1,5 microgram/kg PegIntron eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met volgens gewicht aangepast ribavirine. De totale aanhoudende responsratio na een behandelingsduur van 24 weken was 50 %. Een vijfde (19 %) van de patiënten (97/235) had niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-waarden in week 4 en week 24 van de behandeling. In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 92 % (89/97). De hoge aanhoudende responsratio in deze subgroep van patiënten was geïdentificeerd tijdens een tussentijdse analyse (n=49) en werd prospectief bevestigd (n=48).

Beperkte historische gegevens wijzen erop dat een behandeling gedurende 48 weken kan gepaard gaan met een hogere aanhoudende responsratio (11/11) en met een kleiner risico op recidief (0/11 in vergelijking met 7/96 na 24 weken behandeling).

In een omvangrijke, gerandomiseerde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van twee combinatiebehandelingsvoorschriften van PegIntron plus ribavirine [1,5 µg/kg en 1 µg/kg PegIntron, eenmaal per week subcutaan toegediend, beide gecombineerd met 800 tot 1400 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1000 tot 1200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3070 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C genotype 1. De respons op de behandeling werd bepaald aan de hand van de aanhoudende virologische respons (SVR), gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (zie Tabel 11).

Tabel 11 Virologische respons in behandelingsweek 12, respons aan het einde van de behandeling, recidiefratio* en aanhoudende virologische respons (SVR)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Respons aan het einde van de behandeling	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidief	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR bij patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA-PCR-analyse, met een onderste bepalingsslimiet van 27 IE/ml.

Onvoldoende vroege virologische respons in behandelingsweek 12 (waarneembaar HCV-RNA met een aanname ten opzichte van de uitgangssituatie van $\leq 2 \log_{10}$) was een criterium voor beëindiging van de behandeling.

De drie behandelingsgroepen vertoonden een vergelijkbare aanhoudende virologische respons. Bij patiënten met een Afro-Amerikaanse achtergrond (een factor die een slechte prognose met zich meebrengt wat betreft eradicatie van HCV) leidde behandeling met PegIntron (1,5 µg/kg) plus ribavirine tot een betere aanhoudende virologische respons dan de combinatiebehandeling met 1 µg/kg PegIntron. Bij gebruik van 1,5 µg/kg PegIntron plus ribavirine was de aanhoudende virologische respons lager bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met normale ALAT-waarden, bij patiënten die in de uitgangssituatie een virale belasting hadden van > 600.000 IE/ml en bij patiënten met een leeftijd van > 40 jaar. Bij blanke patiënten was de aanhoudende virologische respons hoger dan bij Afro-Amerikaanse patiënten. Het terugvalpercentage onder patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling bedroeg 24 %.

Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Niet eerder behandelde patiënten:

Virologische respons in week 12 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met tenminste 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA. Virologische respons in week 4 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met tenminste 1 log of als niet-waarneembaar HCV-RNA. Deze tijdstippen (behandelingsweek 4 en behandelingsweek 12) bleken voorspellend te zijn voor aanhoudende respons (Tabel 12).

Tabel 12 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1400 mg combinatietherapie

	Negatief			Positief		
	Geen respons in behande- lingsweek	Geen aanhou- dende respons	Negatief voorspel- bare waarde	Respons in behande- lingsweek	Aanhou- dende respons	Positief voorspel- bare waarde
Genotype *						
In week 4** (n=950)						
HCV-RNA negatief	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatief of ≥ 1 log vermindering van virale belasting	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
In week 12*** (n=915)						
HCV-RNA negatief	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)

	Negatief			Positief		
	Geen respons in behandelingsweek	Geen aanhoudende respons	Negatief voorspelbare waarde	Respons in behandelingsweek	Aanhoudende respons	Positief voorspelbare waarde
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
In week 12 (n=215)						
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotype 1 worden 48 weken behandeld

** Genotype 2, 3 worden 24 weken behandeld

*** De gepresenteerde resultaten zijn een momentopname. Er kan een patiënt ontbreken of een patiënt kan andere resultaten hebben gehad in week 4 of 12.

[†] De volgende criteria werden gebruikt in het protocol: Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $< 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $\geq 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie dan wordt HCV-RNA opnieuw getest in week 24 en indien positief wordt de behandeling stopgezet.

De negatieve voorspellende waarde voor aanhoudende respons bedroeg 98 % bij patiënten behandeld met PegIntron als monotherapie.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV en hiv besmet zijn. De respons op de behandeling in beide studies wordt weergegeven in **Tabel 13**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerde, multicenter studie waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd aan een groep die PegIntron (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden. Studie 2 (P02080) was een gerandomiseerde, single-center studie waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd aan een groep die PegIntron (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-up periode van 6 maanden.

Tabel 13. Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na PegIntron in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

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

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/ week) + ribavirine (800 mg)	Interferon-alfa- 2b (3 MIE TIW) + ribavirine (800 mg)	p- waard e ^a	PegIntron (100 of 150 ^c µg/week) + ribavirine (800- 1200 mg) ^d	Interferon- alfa-2b (3 MIE TIW) + ribavirine (800- 1200 mg) ^d	p- waarde ^b
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = drie keer per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-waarde op basis van de chi-square test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week PegIntron en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week PegIntron.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

Histologische respons: Leverbiopten werden verkregen voor en na de behandeling in Studie 1 en waren beschikbaar voor 210 van de 412 patiënten (51 %). Zowel de Metavir score als de Ishak-graad daalden onder de patiënten die behandeld werden met PegIntron in combinatie met ribavirine. Deze afname was significant onder de responders (-0,3 voor Metavir en -1,2 voor Ishak) en stabiel (-0,1 voor Metavir en -0,2 voor Ishak) onder de non-responders. In termen van activiteit vertoonde ongeveer 1/3 van de aanhoudende responders verbetering en geen enkele vertoonde verergering. Er werd geen verbetering in termen van fibrose waargenomen in deze studie. Steatose was significant verbeterd bij patiënten die met het HCV-Genotype 3 besmet zijn.

PegIntron/ribavirine herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling

Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2293 patiënten met matige tot ernstige fibrose, die niet reageerden op eerdere behandeling met een combinatie van alfa-interferon/ribavirine, herbehandeld met PegIntron, 1,5 microgram/kg subcutaan, éénmaal per week, in combinatie met een hoeveelheid ribavirine aangepast aan het gewicht. Het niet reageren op eerdere behandeling werd gedefinieerd als recidief of non-respons (HCV-RNA- positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling).

Patiënten die HCV-RNA-negatief waren na week 12 van de behandeling zetten de behandeling nog 48 weken voort en werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. Respons week 12 werd gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. Aanhoudende virologische respons (SVR) wordt gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (Tabel 14).

Tabel 14 Responsratio's bij herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling

	Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling				
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Totaal	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5 ; 23,9
Aanvankelijk effect					
Recidief	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6

	Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling				
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2 ; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7 ; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (81/99) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	42,0 (6/12) 14,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
METAVIR Fibrose score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (73/282)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	39,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/190) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL (>600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
LVL (≤600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR: Non-responder is gedefinieerd als serum/plasma HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling. Plasma HCV-RNA is gemeten met een op onderzoek gebaseerde kwantitatieve polymerasekettingreactie bepaling door een centraal laboratorium.

*Intent to treat populatie is inclusief 7 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36 % (821/2286) van de patiënten een niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-spiegel na week 12 van de behandeling, gemeten met een op onderzoek gebaseerde test (detectielimiet 125 IE/ml). In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 56 % (463/823). Bij patiënten bij wie de behandeling met niet-gepegyleerd interferon of gepegyleerd interferon eerder faalde en die negatief waren na week 12 was de aanhoudende responsratio respectievelijk 59 % en 56 %. Van 480 patiënten met een > 2 log virale reductie maar waarneembaar virus na week 12, zetten 188 patiënten de therapie voort. Bij deze patiënten was de SVR 12 %.

Voor patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling met gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine was het minder waarschijnlijk dat ze een week 12 effect bereikten na herbehandeling dan voor patiënten die niet eerder reageerden op niet-gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine (12,4 % vs. 28,6 %). Als echter een week 12 respons werd bereikt, was er weinig verschil in SVR, ongeacht eerdere behandeling of eerder effect.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn - volwassenen

In een grote langetermijn follow-up studie werden 567 patiënten geïncludeerd na behandeling tijdens een voorafgaande studie met PegIntron (met of zonder ribavirine). Het doel van de studie was het evalueren van de duurzaamheid van aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten. Ten minste 5 jaar langetermijn follow-up werd voltooid na behandeling bij 327 patiënten en slechts 3 van de 366 aanhoudende responders recidiveerden tijdens de studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar is 99 % (95 % CI: 98-100 %) voor alle patiënten. SVR na behandeling van chronische HCV met PegIntron (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische aandoeningen bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid – pediatrische patiënten

Er is een multicenterstudie verricht waaraan werd deelgenomen door kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA. Deze proefpersonen werden, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de toegangssituatie, gedurende 24 of 48 weken behandeld met 15 mg/kg ribavirine per dag plus 60 µg/m² PegIntron eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie PegIntron en ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 15**.

Tabel 15 Aanhoudende virologische respons (n^{a,b}/n (%)) niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen n = 107

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

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn – Pediatrische patiënten

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrische patiënten met chronische hepatitis C opgenomen na behandeling in een multicenterstudie. Daarvan waren er 62 aanhoudende responders. Het doel van de studie was jaarlijks de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) te evalueren en de impact te beoordelen van de aanhoudende virale negativiteit op de klinische resultaten voor patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na behandeling met 24 of 48 weken peginterferon alfa-2b en ribavirine. Aan het einde van de 5 jaar had 85 % (80/94) van alle geïncludeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrische proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

PegIntron is een goed geïdentificeerd gemodificeerd polyethyleenglycol- ('gepegyleerd') derivaat van interferon-alfa-2b en het bestaat in hoofdzaak uit mono-gepegyleerde componenten. De plasmahalfwaardetijd van PegIntron is verlengd in vergelijking met het niet-gepegyleerde interferon-alfa-2b. PegIntron is in staat tot depeglylering tot vrij interferon-alfa-2b. De biologische activiteit van de gepegyleerde isomeren is kwalitatief vergelijkbaar, maar zwakker dan die van vrij interferon-alfa-2b.

Na subcutane toediening worden maximale serumconcentraties bereikt binnen 15-44 uur na toediening en ze houden aan tot 48-72 uur na toediening.

De $C_{\max}$ - en AUC-waarden van PegIntron nemen toe op een dosisproportionele wijze. Het schijnbare gemiddelde distributievolume is 0,99 l/kg.

Bij meervoudige dosering is er een accumulatie van immunoreactieve interferonen. Er is echter slechts een geringe toename van de biologische activiteit, zoals blijkt uit een biologische testmethode.

De gemiddelde (standaarddeviatie) halfwaardetijd voor de eliminatie van PegIntron bedraagt ongeveer 40 uur (13,3 uur), met schijnbare klaring van 22,0 ml/uur/kg. De mechanismen die een rol spelen bij de klaring van interferonen bij de mens zijn nog niet volledig duidelijk. Dit kan tegen zou de renale eliminatie kunnen instaan voor een minderheid (ongeveer 30%) van de schijnbare klaring van PegIntron.

Nierinsufficiëntie

Nierklaring lijkt in te staan voor 30% van de totale klaring van PegIntron. In een onderzoek met eenmalige dosis (1,0 microgram/kg) bij patiënten met nierinsufficiëntie, verhoogden de $C_{\max}$, AUC en halfwaardetijd in verhouding tot de graad van nierinsufficiëntie.

Na meervoudige doses PegIntron (1,0 microgram/kg subcutaan toegediend elke week gedurende vier weken) wordt de klaring van PegIntron vermindert met een gemiddelde van 17 % bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 ml/minuut) en met een gemiddelde van 44 % bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/minuut) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Op basis van gegevens over eenmalige dosis, was de klaring gelijk bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die geen dialyse ondergingen en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. De dosis PegIntron voor monotherapie dient te worden verlaagd bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/minuut mogen niet behandeld worden met PegIntron in combinatie met ribavirine (bi-therapie of monotherapie) (zie rubriek 4.3).

Vanwege de opvallende verschillen in de farmacokinetiek van interferon van patiënt tot patiënt, wordt het aanbevolen dat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie nauwlettend te volgen gedurende de behandeling met PegIntron (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van PegIntron werd niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Leeftijd beïnvloedde de farmacokinetiek van PegIntron na een eenmalige subcutane dosis van 1,0 microgram/kg niet. De gegevens suggereren dat er geen aanpassing van de dosis PegIntron noodzakelijk is op basis van de toegenomen leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor PegIntron en ribavirine (capsules en drank) bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C zijn geëvalueerd tijdens een klinisch onderzoek. Voor kinderen en adolescenten die een op hun lichaamsoppervlak gebaseerde dosering van 60 µg/m²/week PegIntron kregen, werd voorspeld dat de log-getransformeerde geschatte verhouding

van blootstelling tijdens het doseringsinterval 58 % (90 % CI: 141-177 %) hoger zou zijn dan de waarde die was waargenomen bij volwassen patiënten die 1,5 µg/kg/week kregen.

Interferon-neutraliserende factoren

Testen voor interferon-neutraliserende factoren werden uitgevoerd op serumstalen van patiënten die PegIntron kregen in het klinisch onderzoek. Interferon-neutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij patiënten die 0,5 microgram/kg PegIntron kregen, bedraagt 1,1 %.

Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

PegIntron

Bijwerkingen die niet werden waargenomen tijdens de klinische onderzoeken, kwamen ook niet voor in de toxiciteitsonderzoeken bij apen. Deze onderzoeken werden beperkt tot vier weken omwille van het ontstaan van anti-interferonantilichamen bij de meeste apen.

Reproductieonderzoeken met PegIntron werden niet uitgevoerd. Interferon-alfa-2b bleek abortief te zijn bij primaten. Dit geldt waarschijnlijk ook voor PegIntron. Effecten op de fertiliteit werden niet vastgesteld. Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de experimentele melk van dieren of mensen (zie rubriek 4.6 voor de betreffende gegevens over zwangerschap en borstvoeding bij de mens). PegIntron vertoonde geen genotoxisch vermogen.

De relatieve non-toxiciteit van monomethoxy-polyethyleenglycol (mPEG), dat vrijgesteld wordt vanuit PegIntron door metabolisme *in vivo*, werd aangetoond in preklinische acute en subchronische toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren en apen, standaardonderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling en in *in vitro* mutageniteitsonderzoeken.

PegIntron plus ribavirine

PegIntron in combinatie met ribavirine veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de behandeling gerelateerde verandering was een reversibele, milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

Er werden geen studies uitgevoerd om de effecten van de behandeling met PegIntron op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken bij jonge dieren. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatieratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de SmPC van Rebetol als PegIntron in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

watervrij dinatriumfosfaat
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
sucrose
polysorbaat 80

Oplosmiddel
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór bereiding
3 jaar.

Na bereiding

- Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 8 °C.
- Microbiologisch gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voordat het product gebruikt wordt onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen onder normale omstandigheden niet meer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het poeder en het oplosmiddel bevinden zich allebei in een patroon met twee hulzen (type I flintglas), gescheiden door een bromobutylrubberen zuiger. De patroon is aan de ene zijde afgesloten met een polypropyleen dopje met een bromobutylrubberen membraan en aan de andere zijde met een bromobutylrubberen zuiger.

PegIntron wordt geleverd als:

- 1 voorgevulde pen (CLEARCLICK) met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 1 opzetnaald, 2 reinigingsdoekjes;
- 4 voorgevulde pennen (CLEARCLICK) met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 4 opzetnaalden, 8 reinigingsdoekjes;
- 12 voorgevulde pennen (CLEARCLICK) met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 12 opzetnaalden, 24 reinigingsdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De PegIntron voorgevulde pen moet vóór toediening uit de koelkast gehaald worden zodat het oplosmiddel op kamertemperatuur kan komen (niet meer dan 25 °C).

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen (CLEARCLICK) wordt bereid met het oplosmiddel (water voor injecties) dat zich in de patroon met twee hulzen bevindt voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein

volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis wordt afgemeten en geïnjecteerd. Daarom bevat elke voorgevulde pen iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om de afgifte van de aangegeven dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie te waarborgen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 50 microgram in 0,5 ml.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen (CLEARCLICK) wordt bereid met het oplosmiddel (water voor injecties) dat zich in de patroon met twee hulzen bevindt voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis wordt afgemeten en geïnjecteerd. Daarom bevat elke voorgevulde pen iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om de afgifte van de aangegeven dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 80 microgram in 0,5 ml.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen (CLEARCLICK) wordt bereid met het oplosmiddel (water voor injecties) dat zich in de patroon met twee hulzen bevindt voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis wordt afgemeten en geïnjecteerd. Daarom bevat elke voorgevulde pen iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om de afgifte van de aangegeven dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 100 microgram in 0,5 ml.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen (CLEARCLICK) wordt bereid met het oplosmiddel (water voor injecties) dat zich in de patroon met twee hulzen bevindt voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis wordt afgemeten en geïnjecteerd. Daarom bevat elke voorgevulde pen iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om de afgifte van de aangegeven dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 120 microgram in 0,5 ml.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen (CLEARCLICK) wordt bereid met het oplosmiddel (water voor injecties) dat zich in de patroon met twee hulzen bevindt voor toediening van maximaal 0,5 ml oplossing. Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van PegIntron voor injectie wanneer de dosis wordt afgemeten en geïnjecteerd. Daarom bevat elke voorgevulde pen iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om de afgifte van de aangegeven dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie te garanderen. De bereide oplossing heeft een concentratie van 150 microgram in 0,5 ml.

PegIntron wordt subcutaan geïnjecteerd na bereiding van het poeder zoals beschreven, na een naald aan de pen te hebben bevestigd en de voorgeschreven dosis te hebben ingesteld. De bijlage bij de bijsluiter bevat een volledige en geïllustreerde gebruiksaanwijzing.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen geldt, dient de bereide oplossing vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn. Als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat mag deze niet gebruikt worden. De PegIntron voorgevulde pen en de ongediende oplossing in de pen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2000

Datum van laatste verlenging: 25 mei 2010

10. DATUM VAN HERKIJNING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 3.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 50 microgram

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 50 microgram peginterferon-alfa-2b en levert
50 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Eén ampul met oplosmiddel bevat 0,7 ml water voor injecties. Lees voor meer
informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en
1 reinigingsdoekje
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en
4 reinigingsdoekjes
6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel
12 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en
12 reinigingsdoekjes
50 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(S) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/001 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel)
EU/1/00/131/002 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje)
EU/1/00/131/003 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/004 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/005 (6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/026 (2 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 50 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron 50 microgram – injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 50 microgram poeder voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos 80 microgram****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 80 microgram peginterferon-alfa-2b en
levert 80 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Eén ampul met oplosmiddel bevat 0,7 ml water voor injecties. Lees voor informatie de
bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden
en 4 reinigingsdoekjes
6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel
12 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes
80 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(S) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/006 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel)
EU/1/00/131/007 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje)
EU/1/00/131/008 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/009 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/010 (6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/027 (2 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 80 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron 80 microgram – injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 80 microgram poeder voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

80 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos 100 microgram****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 100 microgram peginterferon-alfa-2b en levert
100 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Eén ampul met oplosmiddel bevat 0,7 ml water voor injecties. Lees voor meer
informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden
en 4 reinigingsdoekjes
6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel
12 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes
100 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(S) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/011 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel)
EU/1/00/131/012 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje)
EU/1/00/131/013 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/014 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/015 (6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/028 (2 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 100 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron 100 microgram – injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 100 microgram poeder voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos 120 microgram****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 120 microgram peginterferon-alfa-2b en levert
120 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Eén ampul met oplosmiddel bevat 0,7 ml water voor injecties. Lees voor meer
informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden
en 4 reinigingsdoekjes
6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel
12 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes
120 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(S) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/016 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel)
EU/1/00/131/017 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje)
EU/1/00/131/018 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/019 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/020 (6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/029 (2 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 120 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron 120 microgram – injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 120 microgram poeder voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos 150 microgram****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 150 microgram peginterferon-alfa-2b en levert
150 microgram/0,5 ml peginterferon-alfa-2b af wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Eén ampul met oplosmiddel bevat 0,7 ml water voor injecties. Lees voor meer
informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel
1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden
en 1 reinigingsdoekje
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden
en 4 reinigingsdoekjes
6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel
12 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden
en 12 reinigingsdoekjes
150 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het opzuigen van de dosis moet overblijvende oplossing weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/021 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel)
EU/1/00/131/022 (1 injectieflacon met poeder, 1 ampul met oplosmiddel, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje)
EU/1/00/131/023 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/024 (4 injectieflacons met poeder, 4 ampullen met oplosmiddel, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/025 (6 injectieflacons met poeder, 6 ampullen met oplosmiddel)
EU/1/00/131/030 (2 injectieflacons met poeder, 12 ampullen met oplosmiddel, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 150 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron 150 microgram – injectieflacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 150 microgram poeder voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PegIntron – ampul met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor PegIntron
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,7 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat een voldoende hoeveelheid peginterferon-alfa-2b om 50 microgram
peginterferon-alfa-2b in 0,5 ml te leveren wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Oplosmiddel: water voor injecties. Lees voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes
4 pennen (CLEARCLICK), 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes
12 pennen (CLEARCLICK), 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
50 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIKEN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHTEN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een
koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de pen weg in een geschikte container na toediening van de dosis.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/031 (1 pen, 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/032 (4 pennen, 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/034 (12 pennen, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 50 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Pen label - PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEVULDE, VOLUME OF EENHEID

50 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Pen (CLEARCLICK)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat een voldoende hoeveelheid peginterferon-alfa-2b om 80 microgram
peginterferon-alfa-2b in 0,5 ml te leveren wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Oplosmiddel: water voor injecties. Lees voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes
4 pennen (CLEARCLICK), 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes
12 pennen (CLEARCLICK), 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
80 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIKEN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een
koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de pen weg in een geschikte container na toediening van de dosis.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/035 (1 pen, 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/036 (4 pennen, 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/038 (12 pennen, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 80 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Pen label - PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEVULDE, VOLUME OF EENHEID

80 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Pen (CLEARCLICK)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat een voldoende hoeveelheid peginterferon-alfa-2b om 100 microgram
peginterferon-alfa-2b in 0,5 ml te leveren wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Oplosmiddel: water voor injecties. Lees voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes
4 pennen (CLEARCLICK), 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes
12 pennen (CLEARCLICK), 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
100 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIKEN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een
koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de pen weg in een geschikte container na toediening van de dosis.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/039 (1 pen, 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/040 (4 pennen, 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/042 (12 pennen, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 100 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Pen label - PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEVULDE, VOLUME OF EENHEID

100 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Pen (CLEARCLICK)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat een voldoende hoeveelheid peginterferon-alfa-2b om 120 microgram
peginterferon-alfa-2b in 0,5 ml te leveren wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Oplosmiddel: water voor injecties. Lees voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes
4 pennen (CLEARCLICK), 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes
12 pennen (CLEARCLICK), 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
120 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een
koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de pen weg in een geschikte container na toediening van de dosis.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/043 (1 pen, 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/044 (4 pennen, 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/046 (12 pennen, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 120 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Pen label - PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEVULDE, VOLUME OF EENHEID

120 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Pen (CLEARCLICK)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen bevat een voldoende hoeveelheid peginterferon-alfa-2b om 150 microgram
peginterferon-alfa-2b in 0,5 ml te leveren wanneer opgelost zoals aanbevolen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, sucrose en
polysorbaat 80. Oplosmiddel: water voor injecties. Lees voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
1 pen (CLEARCLICK), 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes
4 pennen (CLEARCLICK), 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes
12 pennen (CLEARCLICK), 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
150 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIKEN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik de bereide oplossing onmiddellijk na bereiding of binnen 24 uur wanneer bewaard in een
koelkast bij 2 °C - 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de pen weg in een geschikte container na toediening van de dosis.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/131/047 (1 pen, 1 injectienaald en 2 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/048 (4 pennen, 4 injectienaalden en 8 reinigingsdoekjes)
EU/1/00/131/050 (12 pennen, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegintron 150 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Pen label - PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor injectie
peginterferon-alfa-2b
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEVULDE, VOLUME OF EENHEID

150 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

Pen (CLEARCLICK)

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PegIntron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PegIntron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in dit geneesmiddel is een eiwit met de naam peginterferon-alfa-2b, dat behoort tot de geneesmiddelen groep van de interferonen. Interferonen worden door het immuunsysteem van uw lichaam aangemaakt om te helpen infecties en ernstige ziekten te bestrijden. Dit geneesmiddel wordt in uw lichaam geïnjecteerd om met uw immuunsysteem samen te werken. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis C, een virale infectie van de lever.

Volwassenen

De combinatie van dit geneesmiddel met ribavirine en boceprevir wordt aanbevolen bij bepaalde vormen van chronische infectie met hepatitis C-virus (ook wel HCV-infectie genoemd) bij volwassenen van 18 jaar en ouder. Het kan worden gebruikt bij volwassenen die niet eerder voor HCV-infectie zijn behandeld of die eerder geneesmiddelen hebben gebruikt die interferonen en gepegyleerde interferonen worden genoemd.

De combinatie van dit geneesmiddel en ribavirine wordt aangeraden voor volwassenen van 18 jaar en ouder die niet eerder met deze geneesmiddelen zijn behandeld. Hiertoe behoren ook volwassenen die gelijktijdig zijn besmet met klinisch stabiele hiv (humaan immunodeficiëntievirus). De combinatie kan ook worden gebruikt om volwassenen te behandelen bij wie behandeling met een interferon-alfa of peginterferon-alfa in combinatie met ribavirine of alleen interferon-alfa heeft gefaald.

Als u een medische aandoening heeft die het gebruik van ribavirine gevaarlijk maakt of als u hiermee reeds een probleem heeft gehad, zal uw arts waarschijnlijk alleen dit geneesmiddel voorschrijven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar die niet eerder zijn behandeld voor chronische hepatitis C.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Vertel uw arts voordat u met de behandeling begint als u of het kind waar u voor zorgt:

- **allergisch** bent/is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **allergisch** bent/is voor interferonen.
- ernstige **hartproblemen** heeft gehad.
- een **hartziekte** heeft die niet goed onder controle werd gehouden tijdens de afgelopen 6 maanden.
- in een ernstige medische toestand verkeert waardoor u/het erg zwak bent/is.
- auto-immune hepatitis of andere problemen met het **immuunsysteem** heeft.
- andere geneesmiddelen inneemt die het immuunsysteem onderdrukken (verzwakken).
- een gevorderde, ongecontroleerde **leveraandoening** heeft (afgezien van hepatitis C).
- een **schilddieraandoening** heeft die niet goed onder controle kan worden gehouden met geneesmiddelen.
- **epilepsie** heeft, een aandoening die convulsies veroorzaakt (aanvallen of 'stuipen').
- met **telbivudine** behandeld wordt (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

U **mag** PegIntron **niet gebruiken** als een van de bovenstaande situaties op u of op het kind waar u voor zorgt van toepassing is.

Daarnaast **mogen** kinderen en jongeren tot 18 jaar dit geneesmiddel **niet gebruiken** als ze **ernstige zenuw- of mentale problemen** hebben gehad, zoals **ernstige depressie** of **zelfmoordgedachten**.

N.B.: Lees de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' van de bijsluiters van **ribavirine** en **boceprevir** voordat u deze geneesmiddelen in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zoek onmiddellijk medische hulp bij een ernstige allergische reactie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, een piepende ademhaling of netelroos).

Vertel uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u of het kind waar u voor zorgt:

- een ernstige **zenuw- of mentale stoornis** heeft gehad of als u **verslaafd bent geweest** (bijv. aan alcohol of drugs).
Het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is niet toegestaan (zie bovenstaande rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- wordt behandeld voor een **psychische aandoening** of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of psychische stoornis, waaronder **depressie** (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of **zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag** (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').
- op een **hartaanval** of een **hartaandoening** heeft gehad.
- een **nierziekte** heeft. Uw arts kan dan een lagere dosis dan de gebruikelijke voorschrijven en de bloedwaarden in de nier regelmatig controleren tijdens de behandeling. Als dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met ribavirine, moet uw arts u of het kind waarvoor u zorgt zorgvuldiger controleren op een mogelijke daling van het aantal rode bloedcellen.
- **cirrose** of andere **leverproblemen** heeft (afgezien van hepatitis C).
- verschijnselen ontwikkelt die wijzen op een **verkoudheid** of een andere luchtweginfectie, zoals **koorts, hoest** of **ademhalingsmoeilijkheden**.
- **suikerziekte** of een **hoge bloeddruk** heeft. Uw arts kan u of het kind waar u voor zorgt vragen een oogonderzoek te ondergaan.
- een ernstige ziekte heeft gehad waardoor de **ademhaling** of het **bloed** afwijkingen vertoonde.
- de huidaandoeningen **psoriasis** of **sarcoïdose** heeft, die kunnen verergeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.
- van plan bent/is **zwanger** te worden, bespreek dit dan met uw arts vóór het starten van de

- behandeling met dit geneesmiddel.
- een **orgaantransplantatie** van de lever of de nier heeft ondergaan. Interferonbehandeling kan het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.
- ook behandeld wordt voor **hiv** (zie rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).
- een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.

N.B.: Lees de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Tand- en mondproblemen zijn gemeld bij patiënten die dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine kregen. U kunt een **tandvleesaandoening** krijgen, die kan leiden tot verlies van tanden. U kunt een **droge mond** krijgen of **overgeven**, wat beide uw tanden kan beschadigen. Het is belangrijk dat u tweemaal per dag grondig uw tanden poetst, uw mond spoelt als u moet overgeven en regelmatig uw tanden laat nakijken.

Tijdens de behandeling kunnen sommige patiënten last hebben van **oogproblemen** en in zeldzame gevallen van verlies van het gezichtsvermogen. Uw arts dient een oogonderzoek uit te voeren voordat uw behandeling begint. Bij veranderingen in het gezichtsvermogen moet u uw arts inlichten en direct een compleet oogonderzoek ondergaan. Als u een medische aandoening heeft die kan leiden tot toekomstige oogproblemen (bijv. diabetes of hoge bloeddruk) dient u tijdens de therapie regelmatig een oogonderzoek te ondergaan. Als uw oogaandoening ernstiger wordt of als u nieuwe oogaandoeningen krijgt, zal uw behandeling worden stopgezet.

Terwijl u wordt behandeld met PegIntron kan uw arts u adviseren meer te drinken om een lage bloeddruk te helpen voorkomen.

Uw arts zal voordat u met de therapie begint en gedurende de behandeling uw bloed testen om te controleren of de therapie die u krijgt veilig en doeltreffend is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 3 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u of het kind waar u voor zorgt:

- andere geneesmiddelen of vitaminen/voedingssupplementen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.
- besmet bent/is met zowel **humanaan immunodeficiëntievirus** (hiv-positief) als **Hepatitis C Virus** (HCV) en wordt behandeld met (een) anti-hiv-geneesmiddel(en) – [nucleoside reverse-transcriptase-remmer (NRTI) en/of hoog-actieve antiretrovirale therapie (HAART)]. Uw arts zal u controleren op tekenen en verschijnselen van deze aandoeningen.
 - o Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine en (een) anti-hiv-geneesmiddel(en) kan het risico verhogen op lactaatacidose, leverfalen en bloedafwijkingen: afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd. Patiënten met een leverziekte in een gevorderd stadium, die hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) ondergaan, lopen mogelijk een verhoogde kans op een verslechtering van de leverfunctie. Behandeling met alleen dit geneesmiddel of in combinatie met ribavirine kan deze kans verhogen.
 - o Bij **zidovudine** en **stavudine** is het niet zeker of ribavirine de werking van deze geneesmiddelen zal veranderen. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om zeker te zijn dat de hiv-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt, zal uw arts beslissen of uw behandeling met ribavirine wel of niet moet worden aangepast. Bovendien zouden patiënten die **zidovudine** samen met de combinatietherapie van dit geneesmiddel en ribavirine krijgen, een verhoogd risico kunnen lopen om bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen. Daarom wordt het gebruik van zidovudine samen met combinatietherapie van dit geneesmiddel en ribavirine niet aangeraden.

N.B.: Lees de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

- **telbivudine** gebruikt. Als u telbivudine met dit geneesmiddel of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag u dit geneesmiddel niet gelijktijdig met telbivudine gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

In onderzoek bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect van dit geneesmiddel op de zwangerschap bij de mens is niet bekend. Meisjes of vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gebruikmaken van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Ribavirine kan grote schade aan de ongeboren baby toebrengen. Daarom moeten u en uw partner **speciale maatregelen** nemen in verband met seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent die ribavirine inneemt: moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit dient te worden besproken met uw arts.

- als u een **man** bent die ribavirine inneemt: mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een **condoom gebruikt**. Als uw vrouwelijke partner niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. U of uw partner moet een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit dient te worden besproken met uw arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Daarom mag u **geen borstvoeding** geven terwijl u behandeld wordt met dit geneesmiddel. Raadpleeg hierover uw arts.

N.B.: Lees de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich vermoeid, slaperig of verward voelt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Peginterferon bevat sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Als u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Algemene informatie over het gebruik van dit geneesmiddel

Uw arts heeft de juiste dosis van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt. Als het noodzakelijk is, kan de dosis veranderd worden gedurende de behandeling.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit betekent dat het via een korte injectienaald in het vetweefsel net onder de huid wordt geïnjecteerd. Als u dit geneesmiddel zelf injecteert, zal u worden uitgelegd hoe de injectie moet worden bereid en gegeven. **Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden aan het einde van deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'Hoe PegIntron zelf toe te dienen').**

Water voor injecties en PegIntron poeder worden in aparte ampullen geleverd. Bereid de dosis door net voordat u wilt gaan injecteren water voor injecties aan PegIntron poeder toe te voegen en gebruik het onmiddellijk. Kijk goed naar de bereide oplossing voordat u deze gebruikt. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als deze is verkleurd (van kleur is veranderd) of als er deeltjes in de oplossing zitten. Gooi eventuele oplossing die in de injectieflacon achterblijft weg nadat u uzelf de injectie heeft toegediend. Raadpleeg voor instructies over het afvoeren rubriek 5 'Hoe bewaart u PegIntron?'.

Injecteer dit geneesmiddel eenmaal per week op dezelfde dag. Het wordt aanbevolen om de dosis elke week op hetzelfde moment van de dag te injecteren om u te helpen het niet te vergeten.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en gebruik het middel zolang het is voorgeschreven. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als uw arts dit geneesmiddel met ribavirine of met ribavirine en boceprevir voorschrijft, lees dan de bijsluiters van ribavirine en boceprevir voordat u met de combinatietherapie begint.

Gebruik bij volwassenen – PegIntron bij combinatietherapie

De dosis van dit geneesmiddel, in combinatie met ribavirine-capsules, bedraagt in het algemeen 1,5 microgram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week. Als u een nierziekte heeft, kan uw dosis (afhankelijk van uw nierfunctie) lager zijn.

Gebruik bij volwassenen - PegIntron alleen

De gebruikelijke dosis van dit geneesmiddel, als het niet in combinatie met ribavirine gegeven wordt, bedraagt 0,5 of 1,0 microgram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week, gedurende 6 maanden tot 1 jaar. Als u een nierziekte heeft, kan uw dosis lager zijn, afhankelijk van uw nierfunctie. Uw arts bepaalt wat voor u de juiste dosis is.

Gebruik bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar

PegIntron wordt gegeven in combinatie met ribavirine. De dosis PegIntron wordt bepaald via een berekening waarbij wordt gekeken naar zowel lengte als gewicht. Uw arts bepaalt wat voor u of voor het kind waar u voor zorgt de juiste dosis is. De behandeling kan maximaal 1 jaar duren, afhankelijk van het oordeel van de arts over u of het kind waar u voor zorgt.

Alle patiënten

Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zorg er dan voor dat de dosis die voorgeschreven werd duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel of de arts of verplegend personeel van het kind waar u voor zorgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik of dien de overgeslagen dosis van dit geneesmiddel toe zodra u het zich herinnert, maar alleen binnen 1 – 2 dagen na de vergeten dosis. Als het bijna tijd is voor uw volgende injectie mag u de vergeten dosis niet inhalen en moet u de behandeling zoals gewoonlijk voortzetten.

Als u hier niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker of de arts of apotheker van het kind waar u voor zorgt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn. Wanneer dit geneesmiddel alleen wordt gebruikt, zijn een aantal van deze bijwerkingen minder waarschijnlijk, en een aantal is helemaal niet voorgekomen.

Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:

Een aantal patiënten wordt depressief wanneer ze met dit geneesmiddel alleen of in combinatie met ribavirine worden behandeld, en in sommige gevallen hebben ze gedachten gehad over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden ze agressief gedrag (soms gericht op anderen). Een aantal patiënten heeft daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zoek met spoed hulp als u merkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of veranderingen in uw gedrag vertoont. Spreek een familielid of een goede vriend(in) aan die u kan helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met dit geneesmiddel en ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Een aantal kinderen bereikte niet hun geraamde lengte binnen 1-5½ jaar na het beëindigen van de behandeling.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- ademhalingsproblemen (waaronder kortademigheid),
- zich depressief voelen,
- slaap-, denk- of concentratiestoornissen, duizeligheid,
- ernstige maagpijn of maagkrampen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- pijnlijke of ontstoken spieren (soms ernstig).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn op de borst; veranderingen in uw hartslag,
- verwardheid,
- moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- pijn in de onderrug of in de zij, moeilijk of niet kunnen urineren,
- oogproblemen of stoornissen bij het zien of horen,
- ernstig of pijnlijk rood worden van uw huid of het slijmvlies,
- ernstige bloedingen vanuit uw neus, tandvlees of een ander deel van uw lichaam.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zichzelf willen verwonden,
- hallucinaties.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- convulsie ('stuip'),
- bloed of klonters in de ontlasting (of zwarte, teerachtige ontlasting).

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- anderen willen verwonden.

Andere bijwerkingen die **bij volwassenen** zijn gemeld omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich depressief voelen, prikkelbaarheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, zich angstig of nerveus voelen, concentratieproblemen, stemmingswisselingen,
- hoofdpijn, duizeligheid, gevoel van vermoeidheid, koude rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, virusinfectie, zwakte,
- ademhalingsmoeilijkheden, keelontsteking (pijnlijke keel), hoesten,
- maagpijn, overgeven, misselijkheid, diarree, verminderde eetlust, gewichtsverlies, droge mond,
- haaruitval, jeuk, droge huid, huiduitslag, irritatie of roodheid (en in zeldzame gevallen huidbeschadiging) op de injectieplaats,
- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid), afname van bepaalde witte bloedcellen (wat u vatbaarder maakt voor verschillende infecties),
- pijn in gewrichten en spieren, spier- en botpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van bloedstollende cellen die plaatjes worden genoemd, waardoor u eerder last kunt krijgen van blauwe plekken en spontane bloedingen, overmaat aan urinezuur in het bloed (zoals bij jicht), lage calciumconcentratie in het bloed,
- afname van de schildklieractiviteit (wat kan leiden tot zich vermoeid en depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor kou en andere verschijnselen kan toenemen), toename van de schildklieractiviteit (wat kan leiden tot nervositeit, warmte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, hartkloppingen, rillingen), opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeklieren), dorst,
- veranderd gedrag of agressief gedrag (soms tegen anderen gericht), opgewondenheid, nervositeit, slaperigheid, slaapproblemen, ongebruikelijke dromen, minder zin in activiteiten, minder zin in seks, erectieproblemen, toegenomen eetlust, verwardheid, trillende handen, slechte coördinatie, vertigo (een draaiend gevoel), gevoelloosheid, pijn of tintelend gevoel, verhoogde of verlaagde gevoeligheid voor aanraking, gespannen spieren, pijn in armen of benen, artritis, migraine, toegenomen zweten,
- oogpijn of infectie, wazig zien, droge of tranende ogen, verandering in het gehoor, gehoorverlies, oorsuizen,
- bijholteontsteking, luchtweginfecties, verstopte neus of loopneus, spraakproblemen, bloedneus, lipisblaasjes (herpes simplex), schimmel- of bacteriële infecties, oorinfectie/oorpijn,
- indigestie (last van de maag), brandend maagzuur, roodheid of zweertjes in de mond, brandend gevoel op de tong, rood of bloedend tandvlees, verstopping, winderigheid, opgeblazen gevoel, aambeien, pijnlijke tong, smaakverandering, tandproblemen, overmatig verlies van lichaamsvocht, vergrote lever,
- psoriasis, overgevoeligheid voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, roodheid van de huid of huidaandoeningen, opgezwollen gezicht, opgezwollen handen of voeten, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vochtafscheidende wondjes), acne, netelroos, abnormale haarstructuur, nagelafwijking, pijn op de injectieplaats,
- moeizame, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en langdurige menstruatie, problemen met de eierstokken of vagina, pijn in de borst, seksueel probleem, irritatie van de prostaat, toegenomen behoefte om te urineren,

- pijn op de borst, pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, zich onwel voelen, lage of hoge bloeddruk, zich zwak voelen, plotselinge roodheid van gezicht en hals, hartkloppingen (bonzende hartslag), snelle hartslag.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zelfmoord, poging tot zelfmoord, gedachten over het in gevaar brengen van uw leven, paniekaanval, waanvoorstellingen, hallucinaties,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie, hartaanval, ontsteking van de alvleesklier, botpijn en diabetes mellitus,
- witte afzettingen op het netvlies.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- diabetische ketoacidose (medisch noodgeval veroorzaakt door ophoping van ketonlichamen in het bloed ten gevolge van diabetes die niet onder controle is),
- aanvallen (stuipen) en bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die worden gekenmerkt door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid),
- oogproblemen, waaronder veranderingen in het gezichtsvermogen, beschadiging van het netvlies, obstructie van de netvliesslagader, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog,
- congestief hartfalen, abnormaal hartritme, pericarditis (ontsteking van het hartzakje), ontsteking en aantasting van spierweefsel en perifere zenuwen, nierproblemen,
- sarcoidose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- aplastische anemie, beroerte (cerebrovasculaire voorval), toxische epidermale necrolyse/Stevens-Johnsonsyndroom/erythema multiforme (verschillende types huiduitslag met een wisselende graad van ernst (tot aan overlijden), die gepaard kunnen gaan met blaasjes in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen en het vervellen van het aangetaste huidoppervlak).
- bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor met alfa-interferonen, voornamelijk bij oudere patiënten die met hoge doses werden behandeld.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- pure red cell aplasia (een aandoening waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft stopgezet of verminderd). Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede, waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.
- aangezichtsverlamming (het verslappen en doorzakken van één zijde van het gezicht), ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem (een allergische huidziekte die wordt gekenmerkt door plaatselijke zwellingen van de huid en onderhuid, de slijmvliezen en soms de inwendige organen), menie (overdreven of buitensporige opgewektheid), pericardeffusie (vochtophoping tussen het pericard (het hartzakje) en het hart zelf), Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom (een auto-immuunontsteking die de ogen, huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), verkleuring van de tong.
- gedachten over het in gevaar brengen van het leven van anderen.
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen).
- pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met PegIntron.
- reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie).

Als u een **volwassen patiënt bent die gelijktijdig met HCV/hiv besmet is en HAART krijgt**, kan de toevoeging van dit geneesmiddel en ribavirine uw risico op lactaatacidose, leverfalen en

bloedafwijkingen (afname van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infectie bestrijden en bloedplaatjes die het bloed laten stollen) verhogen.

De volgende andere bijwerkingen (niet hierboven genoemd) zijn voorgekomen bij de combinatie van dit geneesmiddel en ribavirine-capsules (volwassenen) bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet waren en HAART kregen:

- orale candidiase (spruw),
- verstoorde vetstofwisseling,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- leverontstekingsziekte (hepatitis),
- pijn in armen of benen,
- en verschillende afwijkingen van de laboratoriumwaarden in het bloed.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De volgende bijwerkingen zijn voorgekomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, overgeven, misselijkheid, maagpijn,
- haaruitval, droge huid, pijn in gewrichten en spieren, roodheid op de injectieplaats,
- prikkelbaarheid, zich moe voelen, zich onwel voelen, pijn, koude rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, zwakte, groeivertraging (lengte en gewicht naar leeftijd),
- afname van het aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- schimmelinfectie, verkoudheid, koortsuitslag, keelontsteking (pijnlijke keel), bijholteontsteking, oorinfectie, hoesten, keelpijn, het koud hebben, oogpijn,
- daling van bloedstollende cellen (plaatjes), waardoor u eerder last kunt krijgen van blauwe plekken en spontane bloedingen, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeklieren), afwijkende schildkliertesten, verlaagde schildklieractiviteit, waardoor u zich moe of depressief kunt voelen, en wat uw gevoeligheid voor koorts en andere verschijnselen kan verhogen,
- gedachten of pogingen om iezel te beschadigen, agressief gedrag, opgewondenheid, woede, stemmingswisselingen, nervositeit of rusteloosheid, depressie, zich angstig voelen, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, emotionele instabiliteit, slaap van slechte kwaliteit, slapen, aandachtstoornis,
- smaakveranderingen, diarree, last van de maag, mondpijn,
- flauwvallen, hartkloppingen (bonzende hartslag), snelle hartslag, plotselinge roodheid van gezicht en hals, bloedneus,
- zweertjes in de mond, scheurtjes in de lippen en kloofjes in de mondhoeken, huiduitslag, roodheid van de huid, jeuk, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), acne,
- rugpijn, spier- en botpijn, pijn in armen of benen, droogheid, pijn, huiduitslag, irritatie of jeuk op de injectieplaats.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- pijn of moeilijkheden bij het plassen, plasfrequentie, overmaat aan eiwit in de urine, pijnlijke menstruatie,
- jeuk rond de anus (draad- of spoelwormen), ontsteking van het maag- of darmslijmvlies, ontstoken tandvlees, vergrote lever,
- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries, trillingen, verminderde gevoeligheid voor aanraking, gevoelloosheid of tintelend gevoel, uitstralende pijn in het verloop van één of meer zenuwbanen, sufheid,
- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, jeukende ogen, oogpijn, wazig zien, lichtintolerantie,

- lage bloeddruk, bleekheid, onaangenaam gevoel in de neus, loopneus, piepende ademhaling, ademhalingsmoeilijkheden, pijn of onaangenaam gevoel op de borst,
- roodheid, zwelling, pijn van de huid, gordelroos, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, huidverkleuring, schilfering van de huid, verkorting van spierweefsel, spiertrekkingen, aangezichtspijn, blauwe plekken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Herinnering voor volwassen patiënten die een combinatietherapie van dit geneesmiddel, boceprevir en ribavirine voorgeschreven krijgen: lees de rubriek ‘Mogelijke bijwerkingen’ van deze bijsluiters.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Gebruik de bereide oplossing (de oplossing die u heeft bereid door water voor injecties aan het PegIntron poeder toe te voegen) onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in de koelkast bij 2 °C – 8 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u verkleuring constateert van het poeder, dat wit moet zijn. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die verkleurd is of deeltjes bevat. PegIntron-injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Gooi het ongebruikte materiaal weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is peginterferon-alfa-2b.

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 50 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.

Elke injectieflacon levert 50 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 80 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.

Elke injectieflacon levert 80 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 100 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.

Elke injectieflacon levert 100 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 120 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.

Elke injectieflacon levert 120 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 150 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.

Elke injectieflacon levert 150 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Poeder: watervrij dinatriumfosfaat; natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat; sucrose en polysorbaat 80.

Oplosmiddel: water voor injecties.

Hoe ziet PegIntron eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een poeder en oplosmiddel (vloeistof) voor oplossing voor injectie.

Het witte poeder is verpakt in een 2 ml glazen injectieflacon en het heldere en kleurloze oplosmiddel bevindt zich in een 2 ml glazen ampul.

PegIntron is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten:

- 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie en 1 ampul met oplosmiddel voor injectie;
- 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie, 1 ampul met oplosmiddel voor injectie, 1 injectiespuit, 2 injectienaalden en 1 reinigingsdoekje;
- 4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 4 ampullen met oplosmiddel voor injectie;
- 4 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, 4 ampullen met oplosmiddel voor injectie, 4 injectiespuiten, 8 injectienaalden en 4 reinigingsdoekjes;
- 6 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie en 6 ampullen met oplosmiddel voor injectie;
- 12 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie, 12 ampullen met oplosmiddel voor injectie, 12 injectiespuiten, 24 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Meise-op-den-Berg
België

Nemen voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 3611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Hoe PegIntron zelf toe te dienen?

Uw zorgverlener zal u tonen hoe u uzelf injecteert met dit geneesmiddel. **Injecteer uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.** De volgende aanwijzingen leggen uit hoe u uzelf dit geneesmiddel kunt toedienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap.

Voorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met PegIntron poeder voor injectie;
- een ampul met water voor injecties (oplosmiddel) om de PegIntron-injectie te bereiden;
- een 1 ml spuit;
- een lange naald (bijvoorbeeld 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) die moet worden gebruikt om water voor injecties toe te voegen aan de injectieflacon met PegIntron poeder;
- een korte naald (bijvoorbeeld 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) voor subcutane injectie;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

Oplossen van PegIntron poeder voor injectie

Vóór oplossing kan dit geneesmiddel eruitzien als een witte klont (tabletvormig, eventueel in stukjes) of als een wit poeder.

Wanneer de volledige hoeveelheid oplosmiddel toegevoegd is aan al het PegIntron poeder, heeft de oplossing de juiste concentratie om uw dosis af te meten (d.w.z. 0,5 ml bevat de aangeduide hoeveelheid).

Een klein volume gaat verloren tijdens de bereiding van dit geneesmiddel voor injectie wanneer de dosis afgemeten en geïnjecteerd wordt. Daarom bevat elke injectieflacon iets meer oplosmiddel en PegIntron poeder om een afgifte van de aangeduide dosis in 0,5 ml PegIntron, oplossing voor injectie, te garanderen.

- Haal het beschermkapje van de injectieflacon met PegIntron af.
- Maak het rubberen dopje aan de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een reinigingsdoekje. U kunt het doekje gebruiken om de huid waar u de injectie zult geven, schoon te maken.
- Haal de spuit uit de verpakking en **raak de bovenzijde van de spuit niet aan.**
- Neem de lange naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.
- Haal de naald uit de bescherm dop zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand.
- Tik zachtjes tegen de bovenkant van de ampul met oplosmiddel om zeker te zijn dat al de vloeistof zich aan de onderkant van de ampul bevindt.
- Breek het bovenste stuk van de ampul met oplosmiddel af.
- Plaats de naald in de ampul met oplosmiddel en zuig het oplosmiddel volledig op.
- Steek daarna de naald door het rubberen dopje van de injectieflacon met PegIntron. Plaats de punt van de naald voorzichtig tegen de glazen wand van de injectieflacon zonder het schroefgemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.
- Injecteer het oplosmiddel **LANGZAAM** en zorg ervoor dat het vloeistofstroompje tegen de glazen wand van de injectieflacon komt. Het is het beste de vloeistofstroom niet direct op de witte klont of het poeder te richten en de vloeistof niet te snel toe te voegen aangezien er dan meer luchtbelletjes ontstaan. Het kan zijn dat de oplossing er hierdoor gedurende enkele minuten troebel en bruisend uit ziet, maar dit is normaal en u hoeft zich hier geen zorgen over te maken.
- Los de hele inhoud op door de injectieflacon met PegIntron met een zachte roterende beweging rond te draaien, waarbij de naald met daaraan de bijhorende spuit in de injectieflacon blijft.
- **Niet schudden**, draai enkel de injectieflacon voorzichtig ondersteboven tot al het poeder aan de bovenkant van de injectieflacon is opgelost.
- De inhoud moet nu in zijn geheel zijn opgelost.
- Zet de injectieflacon rechtop en laat alle luchtbelletjes in de oplossing naar de oppervlakte van de oplossing stijgen. Wanneer alle luchtbelletjes naar de oppervlakte van de oplossing gestegen

zijn, moet u een heldere oplossing hebben met een kleine kring minibelletjes aan de bovenzijde. Gebruik deze oplossing onmiddellijk. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan deze nog maximaal 24 uur in de koelkast bewaard worden.

Afmeten van de dosis PegIntron uit het opgeloste poeder voor injectie

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de opgeloste PegIntron oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger van de spuit te bewegen. Trek met de zuiger van de spuit langzaam iets meer dan de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Houd de spuit met de naald in de injectieflacon naar boven gericht. Haal de spuit van de lange naald af zonder de naald uit de injectieflacon te halen of de bovenzijde van de spuit aan te raken. Pak de korte naald en zet die stevig vast op de bovenzijde van de spuit. Haal de beschermdop van de injectienaald af en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger van de spuit dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger van de spuit langzaam terug in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermdop weer op de injectienaald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, maximaal 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Bekijk de bereide oplossing vóór de toediening: gebruik deze niet als u een verkleuring (verandering in de oorspronkelijke kleur van de oplossing) of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om uw dosis te injecteren.

Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn weefsels met een laag vet tussen huid en spier. Dit zijn de dij, de buitenkant van de bovenarm (u heeft misschien de hulp nodig van een andere persoon om deze plaats te gebruiken) en de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af. Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van ongeveer 45° in de huidplooi, die u vasthoudt. Na de naald ingebracht te hebben, neemt u met de hand die de huidplooi vasthield het middenstuk van de spuit vast. Trek de zuiger van de spuit een heel klein beetje terug met de andere hand. Als er bloed in de spuit komt, is de naald in een bloedvat geplaatst. Injecteer dan niet; trek de naald uit de huid en herhaal de procedure. Injecteer de oplossing door de zuiger van de spuit langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald recht uit de huid. Druk indien nodig gedurende enkele seconden met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon, de ampul en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden veilig weg in een gesloten naaldencontainer.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
peginterferon-alfa-2b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PegIntron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PegIntron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in dit geneesmiddel is een eiwit met de naam peginterferon-alfa-2b, dat behoort tot de geneesmiddelengroep van de interferonen. Interferonen worden door het immuunsysteem van uw lichaam aangemaakt om te helpen infecties en ernstige ziekten te bestrijden. Dit geneesmiddel wordt in uw lichaam geïnjecteerd om met uw immuunsysteem samen te werken. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van chronische hepatitis C, een virale infectie van de lever.

Volwassenen

De combinatie van dit geneesmiddel met ribavirine en boceprevir wordt aanbevolen bij bepaalde vormen van chronische infectie met hepatitis C-virus (ook wel HCV-infectie genoemd) bij volwassenen van 18 jaar en ouder. Het kan worden gebruikt bij volwassenen die niet eerder voor HCV-infectie zijn behandeld of die eerder geneesmiddelen hebben gebruikt die interferonen en gepegyleerde interferonen worden genoemd.

De combinatie van dit geneesmiddel met ribavirine wordt aangeraden voor volwassenen van 18 jaar en ouder die niet eerder zijn behandeld met deze geneesmiddelen. Hiertoe behoren ook volwassenen die gelijktijdig zijn besmet met klinisch stabiele hiv (humaan immunodeficiëntievirus). De combinatie kan ook worden gebruikt om volwassenen te behandelen bij wie behandeling met een interferon-alfa of peginterferon-alfa in combinatie met ribavirine of alleen interferon-alfa heeft gefaald.

Als u een medische aandoening heeft die het gebruik van ribavirine gevaarlijk maakt of als u hiermee eerder een probleem heeft gehad, zal uw arts waarschijnlijk alleen dit geneesmiddel voorschrijven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar die niet eerder zijn behandeld voor chronische hepatitis C.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Vertel uw arts voordat u met de behandeling begint als u of het kind waar u voor zorgt:

- **allergisch** bent/is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **allergisch** bent/is voor interferonen.
- ernstige **hartproblemen** heeft gehad.
- een **hartziekte** heeft die niet goed onder controle werd gehouden tijdens de afgelopen 6 maanden.
- in een ernstige medische toestand verkeert waardoor u/het erg zwak bent/is.
- auto-immune hepatitis of andere problemen met het **immuunsysteem** heeft.
- andere geneesmiddelen inneemt die het immuunsysteem onderdrukken (verzwakken).
- een gevorderde, ongecontroleerde **leveraandoening** heeft (afgezien van hepatitis C).
- een **schildklieraandoening** heeft die niet goed onder controle kan worden gehouden met geneesmiddelen.
- **epilepsie** heeft, een aandoening die convulsies veroorzaakt (aanvallen of 'stuipen').
- met **telbivudine** behandeld wordt (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

U **mag** PegIntron **niet gebruiken** als een van de bovengenoemde situaties op u of op het kind waar u voor zorgt van toepassing is.

Daarnaast **mogen** kinderen en jongeren tot 18 jaar dit geneesmiddel **niet gebruiken** als ze **ernstige zenuw- of mentale problemen** hebben gehad, zoals **ernstige depressie** of **zelfmoordgedachten**.

N.B.: Lees de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' van de bijsluiters van **ribavirine** en **boceprevir** voordat u deze geneesmiddelen in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zoek onmiddellijk medische hulp bij een ernstige allergische reactie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, een piepende ademhaling of hietelroos).

Vertel uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u of het kind waar u voor zorgt:

- een ernstig **zenuw- of mentale stoornis** heeft gehad of als u **verslaafd bent geweest** (bijv. aan alcohol of drugs).
Het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is niet toegestaan (zie bovenstaande rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
wordt behandeld voor een **psychische aandoening** of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of psychische stoornis, waaronder **depressie** (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of **zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag** (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').
- ooit een **hartaanval** of een **hartaandoening** heeft gehad.
- een **nierziekte** heeft. Uw arts kan dan een lagere dosis dan de gebruikelijke voorschrijven en de bloedwaarden in de nier regelmatig controleren tijdens de behandeling. Als dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met ribavirine, moet uw arts u of het kind waarvoor u zorgt zorgvuldiger controleren op een mogelijke daling van het aantal rode bloedcellen.
- **cirrose** of andere **leverproblemen** heeft (afgezien van hepatitis C).
- verschijnselen ontwikkelt die wijzen op een **verkoudheid** of een andere luchtweginfectie, zoals **koorts, hoest** of **ademhalingsmoeilijkheden**.

- **suikerziekte** of een **hoge bloeddruk** heeft. Uw arts kan u of het kind waar u voor zorgt vragen een oogonderzoek te ondergaan.
- een ernstige ziekte heeft gehad waardoor de **ademhaling** of het **bloed** afwijkingen vertoonde.
- de huidaandoeningen **psoriasis** of **sarcoïdose** heeft, die kunnen verergeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.
- van plan bent/is **zwanger** te worden, bespreek dit dan met uw arts vóór het starten van de behandeling met dit geneesmiddel.
- een **orgaantransplantatie** van de lever of de nier heeft ondergaan. Interferonbehandeling kan het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.
- ook behandeld wordt voor **hiv** (zie rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).
- een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.

N.B.: Lees de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Tand- en mondproblemen zijn gemeld bij patiënten die dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine kregen. U kunt een **tandvleesaandoening** krijgen, die kan leiden tot verlies van tanden. U kunt een **droge mond** krijgen of **overgeven**, wat beide uw tanden kan beschadigen. Het is belangrijk dat u tweemaal per dag grondig uw tanden poetst, uw mond spoelt als u moet overgeven en regelmatig uw tanden laat nakijken.

Tijdens de behandeling kunnen sommige patiënten last hebben van **oogproblemen** of in zeldzame gevallen van verlies van het gezichtsvermogen. Uw arts dient een oogonderzoek uit te voeren voordat uw behandeling begint. Bij veranderingen in het gezichtsvermogen moet u uw arts inlichten en direct een compleet oogonderzoek ondergaan. Als u een medische aandoening heeft die kan leiden tot toekomstige oogproblemen (bijv. diabetes of hoge bloeddruk) dient u tijdens de therapie regelmatig een oogonderzoek te ondergaan. Als uw oogaandoening ernstiger wordt of als u nieuwe oogaandoeningen krijgt, zal uw behandeling worden stopgezet.

Terwijl u wordt behandeld met PegIntron kan uw arts u adviseren meer te drinken om een lage bloeddruk te helpen voorkomen.

Uw arts zal voordat u met de therapie begint en gedurende de behandeling uw bloed testen om te controleren of de therapie die u krijgt veilig en doeltreffend is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 3 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u of het kind waar u voor zorgt:

- andere geneesmiddelen of vitaminen/voedingssupplementen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.
- bent bent/is met zowel **humanaan immunodeficiëntievirus** (hiv-positief) als **Hepatitis C Virus** (HCV) en wordt behandeld met (een) anti-hiv-geneesmiddel(en) – [nucleoside reverse-transcriptaseremmer (**NRTI**) en/of hoog-actieve antiretrovirale therapie (**HAART**)]. Uw arts zal u controleren op tekenen en verschijnselen van deze aandoeningen.
 - o Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine en (een) anti-hiv-geneesmiddel(en) kan het risico verhogen op lactaatacidose, leverfalen en bloedafwijkingen: afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd. Patiënten met een leverziekte in een gevorderd stadium, die hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) ondergaan, lopen mogelijk een verhoogde kans op een verslechtering van de leverfunctie. Behandeling met alleen dit geneesmiddel of in combinatie met ribavirine kan deze kans verhogen.
 - o Bij **zidovudine** en **stavudine** is het niet zeker of ribavirine de werking van deze geneesmiddelen zal veranderen. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om zeker te zijn dat de hiv-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt, zal uw arts

beslissen of uw behandeling met ribavirine wel of niet moet worden aangepast. Bovendien zouden patiënten die **zidovudine** samen met de combinatietherapie van dit geneesmiddel en ribavirine krijgen, een verhoogd risico kunnen lopen om bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen. Daarom wordt het gebruik van zidovudine samen met combinatietherapie van dit geneesmiddel en ribavirine niet aangeraden.

N.B.: Lees de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

- **telbivudine** gebruikt. Als u telbivudine met dit geneesmiddel of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag u dit geneesmiddel niet gelijktijdig met telbivudine gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

In onderzoek bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect van dit geneesmiddel op de zwangerschap bij de mens is niet bekend. Meisjes of vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gebruikmaken van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Ribavirine kan grote schade aan de ongeboren baby toebrengen. Daarom moeten u en uw partner **speciale maatregelen** nemen in verband met seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent die ribavirine inneemt: moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit dient te worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine inneemt: mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u **een condoom gebruikt**. Als uw vrouwelijke partner niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. U of uw partner moet een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit dient te worden besproken met uw arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mag u geen **borstvoeding** geven terwijl u behandeld wordt met dit geneesmiddel. Raadpleeg hierover uw arts.

N.B.: Lees de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' van de bijsluiter van **ribavirine** voordat u ribavirine in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich vermoeid, slaperig of verward voelt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

PegIntron bevat sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Als u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Algemene informatie over het gebruik van dit geneesmiddel

Uw arts heeft de juiste dosis van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt. Als het noodzakelijk is, kan de dosis veranderd worden gedurende de behandeling.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit betekent dat het via een korte naald in het vetweefsel net onder de huid wordt geïnjecteerd. Als u dit geneesmiddel zelf injecteert, zal u worden uitgelegd hoe de injectie moet worden bereid en gegeven. **Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden aan het einde van deze bijsluiter gegeven (zie BIJLAGE BIJ DEZE BIJSLUITER 'Hoe wordt de PegIntron voorgevulde pen gebruikt').**

Bereid de dosis vlak voor u van plan bent ze te injecteren en gebruik ze onmiddellijk. Kijk goed naar de bereide oplossing voordat u deze gebruikt. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als deze is verkleurd (van kleur is veranderd) of als er deeltjes in de oplossing zitten. Gooi de PegIntron voorgevulde pen (CLEARCLICK) en de eventuele oplossing die achterblijft weg nadat u uzelf de injectie heeft toegediend. Raadpleeg voor instructies over het afvoeren rubriek 5 'Hoe bewaart u PegIntron?'

Injecteer dit geneesmiddel eenmaal per week op dezelfde dag. Het wordt aangeraden om de dosis elke week op hetzelfde moment van de dag te injecteren om u te helpen het niet te vergeten.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en gebruik het middel zolang het is voorgeschreven. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als uw arts dit geneesmiddel met ribavirine of met ribavirine en boceprevir voorschrijft, lees dan de bijsluiters van ribavirine en boceprevir voordat u met de combinatietherapie begint.

Gebruik bij volwassenen – PegIntron bij combinatietherapie

De dosis van dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine-capsules, bedraagt in het algemeen 1,5 microgram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week. Als u een nierziekte heeft, kan uw dosis (afhankelijk van uw nierfunctie) lager zijn.

Gebruik bij volwassenen - PegIntron alleen

De gebruikelijke dosis van dit geneesmiddel, als het niet in combinatie met ribavirine gegeven wordt, bedraagt 0,5 (0,5) microgram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week, gedurende 6 maanden tot 1 jaar. Als u een nierziekte heeft, kan uw dosis lager zijn, afhankelijk van uw nierfunctie. Uw arts bepaalt wat voor u de juiste dosis is.

Gebruik bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar

PegIntron wordt gegeven in combinatie met ribavirine. De dosis PegIntron wordt bepaald via een berekening waarbij wordt gekeken naar zowel lengte als gewicht. Uw arts bepaalt wat voor u of voor het kind waar u voor zorgt de juiste dosis is. De behandeling kan maximaal 1 jaar duren, afhankelijk van het oordeel van de arts over u of het kind waar u voor zorgt.

Alle patiënten

Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zorg er dan voor dat de dosis die voorgeschreven werd duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel of de arts of verplegend personeel van het kind waar u voor zorgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik of dien de overgeslagen dosis van dit geneesmiddel toe zodra u het zich herinnert, maar alleen binnen 1 – 2 dagen na de vergeten dosis. Als het bijna tijd is voor uw volgende injectie mag u de vergeten dosis niet inhalen en moet u de behandeling zoals gewoonlijk voortzetten.

Als u hier niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker of de arts of apotheker van het kind waar u voor zorgt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Alhoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn. Wanneer dit geneesmiddel alleen wordt gebruikt, zijn een aantal van deze bijwerkingen minder waarschijnlijk, en een aantal is helemaal niet voorgekomen.

Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:

Een aantal patiënten wordt depressief wanneer ze met dit geneesmiddel alleen of in combinatie met ribavirine worden behandeld, en in sommige gevallen hebben ze gedachten gehad over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zo aggressief gedrag (soms gericht op anderen). Een aantal patiënten heeft daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zoek met spoed hulp als u merkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of veranderingen in uw gedrag vertoont. Spreek een familielid of een goede vriend(in) aan die u kan helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met dit geneesmiddel en ribavirine krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek dringende behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of minder in gewicht toenamen dan verwacht. Een aantal kinderen bereikte niet hun geraamde lengte binnen 1-5½ jaar na het beëindigen van de behandeling.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- ademhalingsproblemen (waaronder kortademigheid),
- zich depressief voelen,
- slaap-, denk- of concentratiestoornissen, duizeligheid,
- ernstige maagpijn of maagkrampen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- pijnlijke of ontstoken spieren (soms ernstig).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn op de borst; veranderingen in uw hartslag,
- verwardheid,
- moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- pijn in de onderrug of in de zij, moeilijk of niet kunnen plassen,
- oogproblemen of stoornissen bij het zien of horen,
- ernstig of pijnlijk rood worden van uw huid of het slijmvlies,

- ernstige bloedingen vanuit uw neus, tandvlees of een ander deel van uw lichaam.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zichzelf willen verwonden,
- hallucinaties.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- convulsie ('stuip'),
- bloed of klonters in de ontlasting (of zwarte, teerachtige ontlasting).

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- anderen willen verwonden.

Andere bijwerkingen die **bij volwassenen** zijn gemeld omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich depressief voelen, prikkelbaarheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, zich angstig of nerveus voelen, concentratieproblemen, stemmingswisselingen,
- hoofdpijn, duizeligheid, gevoel van vermoeidheid, koude rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, virusinfectie, zwakte,
- ademhalingsmoeilijkheden, keelontsteking (pijnlijke keel), hoesten,
- maagpijn, overgeven, misselijkheid, diarree, verminderde eetlust, gewichtsverlies, droge mond,
- haaruitval, jeuk, droge huid, huiduitslag, irritatie of roodheid (en in zeldzame gevallen huidbeschadiging) op de injectieplaats,
- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid), afname van bepaalde witte bloedcellen (wat u vatbaarder maakt voor verschillende infecties),
- pijn in gewrichten en spieren, spier- en botpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van bloedstollende cellen, die klontjes worden genoemd, waardoor u eerder last kunt krijgen van blauwe plekken en spontane bloedingen, overmaat aan urinezuur in het bloed (zoals bij jicht), lage calciumconcentratie in het bloed,
- afname van de schildklieractiviteit (waardoor u zich vermoeid en depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor koude en andere verschijnselen kan toenemen), toename van de schildklieractiviteit (wat kan leiden tot nervositeit, warmte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, hartkloppingen, trillingen), opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeklieren), dorst,
- veranderd gedrag of agressief gedrag (soms tegen anderen gericht), opgewondenheid, nervositeit, slaaperigheid, slaapproblemen, ongebruikelijke dromen, minder zin in activiteiten, minder zin in seks, erectieproblemen, toegenomen eetlust, verwardheid, trillende handen, slechte coördinatie, vertigo (een draaierig gevoel), gevoelloosheid, pijn of tintelend gevoel, vermoeide of verlaagde gevoeligheid voor aanraking, gespannen spieren, pijn in armen of benen, artritis, migraine, toegenomen zweten, oogpijn of -infectie, wazig zien, droge of tranende ogen, verandering in het gehoor/gehoorverlies, oorsuizen, bijholteontsteking, luchtweginfecties, verstopte neus of loopneus, spraakproblemen, bloedneus, koortsblaasjes (herpes simplex), schimmel- of bacteriële infecties, oorinfectie/oorpijn,
- indigestie (last van de maag), brandend maagzuur, roodheid of zweertjes in de mond, brandend gevoel op de tong, rood of bloedend tandvlees, verstopping, winderigheid, opgeblazen gevoel, aambeien, pijnlijke tong, smaakverandering, tandproblemen, overmatig verlies van lichaamsvocht, vergrote lever,
- psoriasis, overgevoeligheid voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, roodheid van de huid of huidaandoeningen, opgezwollen gezicht, opgezwollen handen of voeten, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), acne, netelroos, abnormale haarstructuur, nagelafwijking, pijn op de injectieplaats,

- moeizame, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en langdurige menstruatie, problemen met de eierstokken of vagina, pijn in de borst, seksueel probleem, irritatie van de prostaat, toegenomen behoefte om te urineren,
- pijn op de borst, pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, zich onwel voelen, lage of hoge bloeddruk, zich zwak voelen, plotselinge roodheid van gezicht en hals, hartkloppingen (bonzende hartslag), snelle hartslag.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zelfmoord, poging tot zelfmoord, gedachten over het in gevaar brengen van uw leven, paniekaanval, waanvoorstellingen, hallucinaties,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie, hartaanval, ontsteking van de alvleesklier, botpijn en diabetes mellitus,
- witte afzettingen op het netvlies.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- diabetische ketoacidose (medisch noodgeval veroorzaakt door ophoping van ketonlichamen in het bloed ten gevolge van diabetes die niet onder controle is),
- aanvallen (stuipen) en bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die worden gekenmerkt door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid),
- oogproblemen, waaronder veranderingen in het gezichtsvermogen, beschadiging van het netvlies, obstructie van de netvliesslagader, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog,
- congestief hartfalen, abnormaal hartritme, pericarditis (ontsteking van het hartzakje), ontsteking en aantasting van spierweefsel en perifere zenuwen, nierproblemen,
- sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezwollen klieren).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- aplastische anemie, beroerte (cerebrovasculaire voorvallen), toxische epidermale necrolyse/Stevens-Johnsonsyndroom/erythema multiforme (verschillende types huiduitslag met een wisselende graad van ernst (tot aan overlijden), die gepaard kunnen gaan met blaasjes in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen en het vervellen van het aangetaste huidoppervlak).
- bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor met alfa-interferonen, voornamelijk bij oudere patiënten die met hoge doses werden behandeld.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- pure red cell aplasia (een aandoening waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft stopgezet of verminderd). Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede, waarvan de verschijnselen oegvermoeidheid en een gebrek aan energie zijn.
- aangezichtsverlamming (het verslappen en doorzakken van één zijde van het gezicht), ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem (een allergische huidziekte die wordt gekenmerkt door plaatselijke zwellingen van de huid en onderhuid, de slijmvliezen en soms de inwendige organen), manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), pericardeffusie (vochtophoping tussen het pericard (het hartzakje) en het hart zelf), Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom (een auto-immuunontsteking die de ogen, huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), verkleuring van de tong.
- gedachten over het in gevaar brengen van het leven van anderen.
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen).
- pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met PegIntron.
- reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie).

Als u een **volwassen patiënt bent die gelijktijdig met HCV/hiv besmet is en HAART krijgt**, kan de toevoeging van dit geneesmiddel en ribavirine uw risico op lactaatacidose, leverfalen en bloedafwijkingen (afname van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infectie bestrijden en bloedplaatjes die het bloed laten stollen) verhogen.

De volgende andere bijwerkingen (niet hierboven genoemd) zijn voorgekomen bij de combinatie van dit geneesmiddel en ribavirine-capsules (volwassenen) bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet waren en HAART kregen:

- orale candidiase (spruw),
- verstoorde vetstofwisseling,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- leverontstekingsziekte (hepatitis),
- pijn in armen of benen,
- en verschillende afwijkingen van de laboratoriumwaarden in het bloed.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De volgende bijwerkingen zijn voorgekomen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, overgeven, misselijkheid, maagpijn,
- haaruitval, droge huid, pijn in gewrichten en spieren, roodheid op de injectieplaats,
- prikkelbaarheid, zich moe voelen, zich onwel voelen, pijn, koude rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, zwakte, groeivertraging (lengte en gewicht naar leeftijd),
- afname van het aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- schimmelinfectie, verkoudheid, koortsslag, keelontsteking (pijnlijke keel), bijholteontsteking, oorinfectie, hoesten, keelpijn, het koud hebben, oogpijn,
- daling van bloedstollende cellen (plaatjes), waardoor u eerder last kunt krijgen van blauwe plekken en spontane bloedingen, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeklieren), afwijkende schildkliertesten, verlaagde schildklieractiviteit, waardoor u zich moe of depressief kunt voelen, en wat uw gevoeligheid voor kou en andere verschijnselen kan verhogen,
- gedachten of pogingen om jezelf te beschadigen, agressief gedrag, opgewondenheid, woede, stemmingswisselingen, nervositeit of rusteloosheid, depressie, zich angstig voelen, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, emotionele instabiliteit, slaap van slechte kwaliteit, slapeloosheid, aandachtsstoornis,
- smaakveranderingen, diarree, last van de maag, mondpijn,
- flauwvallen, hartkloppingen (bonzende hartslag), snelle hartslag, plotselinge roodheid van gezicht en Hals, bloedneus,
- zweertjes in de mond, scheurtjes in de lippen en kloofjes in de mondhoeken, huiduitslag, roodheid van de huid, jeuk, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vochtafscheidende wondjes), acne,
- rugpijn, spier- en botpijn, pijn in armen of benen, droogheid, pijn, huiduitslag, irritatie of jeuk op de injectieplaats.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- pijn of moeilijkheden bij het plassen, plasfrequentie, overmaat aan eiwit in de urine, pijnlijke menstruatie,
- jeuk rond de anus (draad- of spoelwormen), ontsteking van het maag- of darmslijmvlies, ontstoken tandvlees, vergrote lever,
- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries, trillingen, verminderde gevoeligheid voor aanraking, gevoelloosheid of tintelend gevoel, uitstralende pijn in het verloop van één of meer zenuwbanen, sufheid,

- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, jeukende ogen, oogpijn, wazig zien, lichtintolerantie,
- lage bloeddruk, bleekheid, onaangenaam gevoel in de neus, loopneus, piepende ademhaling, ademhalingsmoeilijkheden, pijn of onaangenaam gevoel op de borst,
- roodheid, zwelling, pijn van de huid, gordelroos, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, huidverkleuring, schilfering van de huid, verkorting van spierweefsel, spiertrekkingen, aangezichtspijn, blauwe plekken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Herinnering voor volwassen patiënten die een combinatietherapie van dit geneesmiddel, bocoprevir en ribavirine voorgeschreven krijgen: lees de rubriek 'Mogelijke bijwerkingen' van deze bijsluiters.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Dit is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik de bereide oplossing (de oplossing die u heeft bereid door het poeder en de vloeistof in de voorgevulde pen te mengen) onmiddellijk of binnen 24 uur wanneer bewaard in de koelkast bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u verkleuring constateert van het poeder, dat wit moet zijn. De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn. Gebruik de oplossing niet als die verkleurd is of deeltjes bevat. Gooi de PegIntron voorgevulde pen (CLEARCLICK) en de ongebruikte oplossing in de pen weg na toediening van de dosis.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is peginterferon-alfa-2b.

PegIntron 50 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 50 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.
Elke voorgevulde pen levert 50 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 80 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 80 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.
Elke voorgevulde pen levert 80 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 100 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.
Elke voorgevulde pen levert 100 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 120 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 120 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.
Elke voorgevulde pen levert 120 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

PegIntron 150 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 150 microgram peginterferon-alfa-2b, gemeten op eiwitbasis.
Elke voorgevulde pen levert 150 microgram/0,5 ml oplossing, indien opgelost zoals aanbevolen.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Poeder: watervrij dinatriumfosfaat; natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat; sucrose en polysorbaat 80.

Oplosmiddel: water voor injecties.

Hoe ziet PegIntron eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een poeder en oplosmiddel (vloeistof) voor oplossing voor injectie in voorgevulde pen (CLEARCLICK).

Het witte poeder en het heldere en kleurloze oplosmiddel zijn allebei verpakt in een glazen patroon met twee kamers die samen een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik vormen.

PegIntron is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten:

- 1 voorgevulde pen met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 1 opzetnaald, 2 reinigingsdoekjes;
- 4 voorgevulde pennen met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 4 opzetnaalden, 8 reinigingsdoekjes;
- 12 voorgevulde pennen met poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 12 opzetnaalden, 24 reinigingsdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrilant
SP Labo B.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 3611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE BIJ DE BIJSLUITER

Hoe wordt de PegIntron voorgevulde pen gebruikt

In de volgende instructies wordt uitgelegd hoe u zichzelf een injectie kunt geven met de voorgevulde pen. Lees de instructies aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw zorgverlener zal u uitleggen hoe de injecties toegediend moeten worden. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe u de voorgevulde pen moet gebruiken. Elke voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.

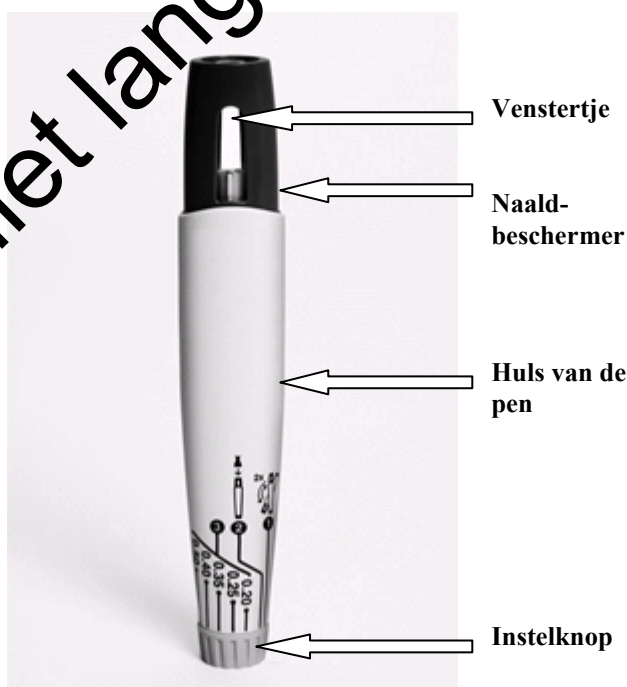
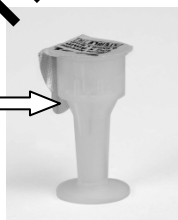
Voorbereiding

- Neem een goed verlicht, schoon, vlak werkoppervlak zoals een tafel.
- Neem de voorgevulde pen uit de koelkast. Bekijk de datum die op het doosje na EXP gedrukt staat en controleer of de vervaldatum niet overschreden is. Gebruik de pen niet als de vervaldatum overschreden is.
- Haal de voorgevulde pen uit het doosje.
- Leg de voorgevulde pen op een vlak schoon oppervlak. Wacht om hem op kamertemperatuur te laten komen (maar niet meer dan 25 °C). Dit kan tot 20 minuten duren.
- Was uw handen goed met zeep en warm water. Houd uw werkplek, uw handen en de injectieplaats schoon om het risico op infectie te verlagen.

U vindt de volgende benodigdheden in de verpakking:

- een voorgevulde pen (CLEARCLICK);
- een opzetnaald;
- 2 alcoholdoekjes.

Opzetnaald



1. Mengen

- Houd de voorgevulde pen rechtop met de instelknop naar beneden.
- Draai de instelknop naar nummer 1 (zie afbeelding 1). U hoort mogelijk een 'klik' geluid.



Afbeelding 1

- NIET SCHUDDEN OM TE MENGEN. Draai om te mengen de voorgevulde pen twee keer voorzichtig ondersteboven (zie afbeelding 2).



Afbeelding 2

- Kijk door het venstertje. De oplossing moet helder en kleurloos zijn voor gebruik. Er kunnen enkele luchtbelletjes aanwezig zijn, maar dit is normaal. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat.
- 2. Plaats de naald**
- Draai de instelknop naar nummer 1 (zie afbeelding 3). U hoort mogelijk een 'klik'.



Afbeelding 3

veeg met een alcoholdoekje over de bovenkant van de voorgevulde pen, waar de naald geplaatst zal worden (zie afbeelding 4).



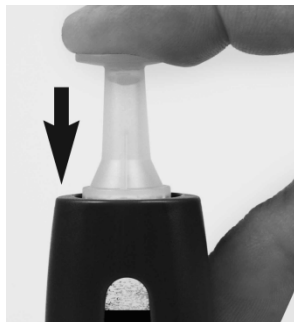
Afbeelding 4

- Verwijder het gele papiertje van de naalddop voordat u de opzetnaald op de voorgevulde pen plaatst (zie afbeelding 5).



Afbeelding 5

- Houd de voorgevulde pen rechtop en duw de naald stevig recht naar beneden (zie afbeelding 6). U kunt daarbij een zacht geluid horen.



Afbeelding 6

- Verwijder de naalddop. Het zou kunnen dat u wat vloeistof uit de naald ziet druppelen (zie afbeelding 7). Dit is normaal.



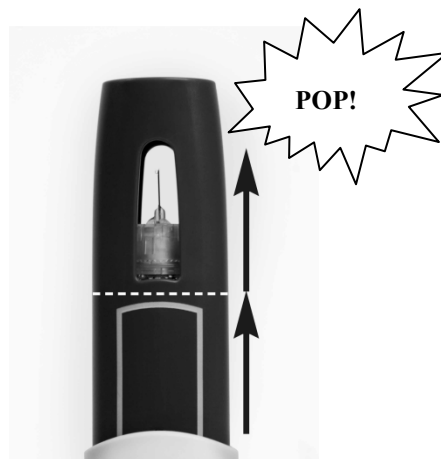
Afbeelding 7

3. Stel de dosis in

- Draai de instelknop naar **uw voorgeschreven dosis** (zie afbeelding 8). U kunt daarbij klikgeluiden horen. Let op: de naaldbeschermer zal automatisch OMHOOG POPPEN terwijl u draait (zie afbeelding 9). U mag vóór de injectie links- of rechtsom draaien om elke gewenste dosis in te stellen.



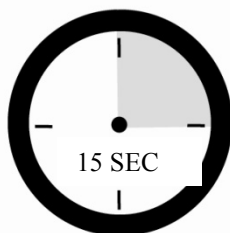
Afbeelding 8



Afbeelding 9

U bent klaar om te injecteren

- Kies een injectieplaats op uw buik of dij. Vermijd uw navel en taille. Als u heel mager bent, mag u alleen uw dij voor injectie gebruiken. U moet telkens een andere plaats gebruiken wanneer u zichzelf injecteert. Injecteer PegIntron niet in een plek waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd of geïnfecteerd is, of littekens, striemen of knobbeltjes heeft.
- Veeg met een nieuw alcoholdoekje over de injectieplaats. Laat de huid aan de lucht drogen.
- Pak een huidplooi vast op de plaats die u heeft schoongemaakt voor injectie.
- Druk de voorgevulde pen tegen de huid zoals aangegeven in afbeelding 10. De beschermer zal automatisch terugglijden, zodat het geneesmiddel via de naald geïnjecteerd kan worden.
- **Houd de voorgevulde pen 15 seconden tegen de huid.** Let op: de voorgevulde pen zal gedurende 10 seconden een klikgeluid maken – afhankelijk van uw dosis. Houd de pen nog 5 seconden tegen de huid om zeker te zijn dat u de volledige dosis krijgt. Let op: zodra de voorgevulde pen wordt weggenomen van de huid, wordt de naaldbeschermer vergrendeld.



Afbeelding 10: Injectie in de dij

Weggooiën van de injectiematerialen

De voorgevulde pen, naald en alle injectiematerialen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik en moeten na de injectie worden weggegooid. Gooi de gebruikte voorgevulde pen veilig weg in een afgesloten houder. Vraag uw zorgverlener of apotheker om een geschikte houder.