

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 50 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje injektionsflaska ger 50 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 80 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje injektionsflaska ger 80 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 100 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje injektionsflaska ger 100 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 120 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje injektionsflaska ger 120 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 150 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje injektionsflaska ger 150 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

Det aktiva innehållsämnet är ett kovalent konjugat av rekombinant interferon alfa-2b* med monometoxipolyetylen glykol. Potensen av denna produkt ska inte jämföras med den av ett annat pegylerat eller icke-peglylerat protein i samma terapeutiska grupp (se avsnitt 5.1).

* tillverkat genom rDNA-teknologi i *E. coli* celler som innehåller en genetiskt framställd plasmidhybrid med en interferon alfa-2b gen från humana leukocyter.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg sackaros per 0,5 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna (trippelbehandling)

ViraferonPeg i kombination med ribavirin och boceprevir (trippelbehandling) är indicerat för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1-infektion hos vuxna patienter (18 år och äldre) med kompenserad leversjukdom, vilka är tidigare obehandlade eller inte har svarat på tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

Se även produktresuméerna för ribavirin och boceprevir när ViraferonPeg ska användas i kombination med dessa läkemedel.

Vuxna (dubbelbehandling och monoterapi)

ViraferonPeg är indicerat för behandling av vuxna patienter (18 år och äldre) med kronisk hepatit C som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA), inklusive patienter med kompenserad cirros och/eller samtidig kliniskt stabil hivinfektion (se avsnitt 4.4).

ViraferonPeg i kombination med ribavirin (dubbelbehandling) är indicerat för behandling av kronisk hepatit C-infektion hos tidigare obehandlade vuxna patienter inklusive patienter med samtidig kliniskt stabil hivinfektion och för vuxna patienter med tidigare behandlingssvikt med interferon alfa (pegylerat eller icke-peglyerat) i kombination med ribavirin eller interferon alfa monoterapi (se avsnitt 5.1).

Interferon monoterapi, inklusive ViraferonPeg, är huvudsakligen indicerat vid intolerans av eller kontraindikation för ribavirin.

Se även produktresumén för ribavirin när ViraferonPeg ska användas i kombination med ribavirin.

Pediatrisk population (dubbelbehandling)

ViraferonPeg är indicerat att användas i kombination med ribavirin för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med tidigare obehandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte sluta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Se produktresumén för ribavirin kapslar eller oral lösning när ViraferonPeg ska användas i kombination med ribavirin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hepatit C.

Dosering

ViraferonPeg ska ges som en subkutan injektion en gång i veckan. Dosen till vuxna patienter beror på om den ges som kombinationsbehandling (dubbel- eller trippelbehandling) eller som monoterapi.

Kombinationsbehandling med ViraferonPeg (dubbel- eller trippelbehandling)

Dubbelbehandling (ViraferonPeg med ribavirin): gäller för alla vuxna och barn, 3 år och äldre.

Trippelbehandling (ViraferonPeg med ribavirin och boceprevir): gäller för vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1.

Vuxna – dosering

ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg/vecka i kombination med ribavirin kapslar.

ViraferonPeg-dosen på 1,5 µg/kg som är avsedd att användas i kombination med ribavirin kan ges i viktclasser med styrka av ViraferonPeg enligt **tabell 1**. Ribavirin-kapslarna ska ges peroralt samtidigt med föda varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll).

Tabell 1 Dosering vid kombinationsbehandling*

Kroppsvikt (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin kapslar	
	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)	Total daglig ribavirindos (mg)	Antal kapslar (200 mg)
<40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
>105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 3 kväll

c: 3 morgon, 3 kväll

d: 3 morgon, 4 kväll

* Se produktresumén för boceprevir för detaljer angående dosen av boceprevir som ska administreras vid trippelbehandling.

Vuxna - Behandlingsduration – Tidigare obehandlade patienter

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling: Förutsägbarhet av bestående virologiskt behandlingssvar: Det är högst osannolikt att patienter infekterade med virus av genotyp 1 som fortfarande har påvisbart HCV-RNA eller inte uppnår virologiskt svar vecka 4 eller 12 att få ett bestående virologiskt svar och man ska överväga att avbryta behandlingen (se även avsnitt 5.1).

- Genotyp 1:
 - För patienter hos vilka man inte kan påvisa HCV-RNA vecka 12 ska behandlingen fortsätta i ytterligare nio månader (dvs. totalt 48 veckor).
 - Patienter med påvisbart HCV-RNA, men vars minskning är ≥ 2 log från baseline behandlingsvecka 12, ska utvärderas igen vecka 24 och om HCV-RNA inte kan påvisas ska de fortsätta med full behandling (dvs. totalt 48 veckor). Om HCV-RNA däremot fortfarande är påvisbart vecka 24 ska man överväga att avbryta behandlingen.
 - I gruppen patienter med genotyp 1-infektion och låg virusmängd ($<600\,000$ IE/ml) som är HCV-RNA-negativa behandlingsvecka 4 och som förblir HCV-RNA-negativa vecka 24 ska behandlingen antingen avbrytas efter denna 24-veckorsbehandling eller fortsätta i ytterligare 24 veckor (dvs. en behandlingsperiod på totalt 48 veckor). En behandlingsperiod på totalt 24 veckor kan emellertid vara förknippad med en större risk för återfall jämfört med en behandlingsperiod på 48 veckor (se avsnitt 5.1).

Genotyp 2 eller 3: Det rekommenderas att alla patienter behandlas med dubbelbehandling i 24 veckor med undantag för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, som ska erhålla 48 veckors behandling.

- Genotyp 4: I allmänhet anses patienter som är infekterade med genotyp 4 svårare att behandla och begränsade studiedata (n=66) tyder på att en behandlingsduration med dubbelbehandling som för genotyp 1 är lämplig.

Vuxna - Behandlingsduration - samtidig HCV-/hivinfektion

Dubbelbehandling: Den rekommenderade behandlingsdurationen för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion är 48 veckor med dubbelbehandling, oberoende av genotyp.

Förutsägbarhet av behandlingssvar och uteblivet behandlingssvar vid samtidig HCV-/hivinfektion - Tidigt virologiskt behandlingssvar vecka 12, definierat som en 2 log-minskning i virusmängd eller ej påvisbara nivåer av HCV-RNA har visat sig förutsäga ett bestående behandlingssvar. Det negativa förutsägbara värdet för bestående behandlingssvar hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin var 99% (67/68, Studie 1) (se avsnitt 5.1). Ett positivt förutsägbart värde på 50% (52/104, Studie 1) observerades för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som fick dubbelbehandling.

Vuxna - Behandlingsduration – förnyad behandling

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling: Förutsägbarhet av bestående virologiskt behandlingssvar - Alla patienter, oberoende av genotyp, som har visat serum HCV-RNA under detektionsgränsen vid vecka 12 bör få 48 veckors dubbelbehandling. Patienter med förnyad behandling, som inte uppnår virologiskt svar (dvs. HCV-RNA under detektionsgränsen) vid vecka 12, kommer troligtvis inte att uppnå bestående virologiskt behandlingssvar efter 48 veckors behandling (se även avsnitt 5.1). Förnyad behandling som varade längre än 48 veckor hos patienter med genotyp 1 som inte svarat på behandling har inte studerats med pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin i kombination.

Pediatrik population (endast dubbelbehandling) – Dosering

Dosering till barn 3 år och äldre och ungdomar baseras på kroppsvikt för ViraferonPeg och på kroppsvikt för ribavirin. Den rekommenderade dosen ViraferonPeg är 60 µg/m²/vecka subkutant i kombination med ribavirin 15 mg/kg/dag, som tas oralt tillsammans med föda uppdelat i två doser (morgon och kväll).

Pediatrik population (endast dubbelbehandling) - Behandlingsduration

- Genotyp 1:
Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 1 år. Genom extrapolering av kliniska data vid kombinationsbehandling med standardinterferon på barn (negativt prediktivt värde 96% för interferon alfa-2b/ribavirin), är det högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor uppnår ett bestående virologiskt svar. Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit <2 log₁₀ jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.
- Genotyp 2 eller 3:
Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 24 veckor.
- Genotyp 4:
Endast 5 barn och ungdomar med genotyp 4 behandlades i den kliniska studien med ViraferonPeg och ribavirin. Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 1 år. Det rekommenderas att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit <2 log₁₀ jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

ViraferonPeg monoterapi – Vuxna

Dosering

Som monoterapi ges ViraferonPeg 0,5 eller 1,0 µg/kg/vecka. Den lägsta tillgängliga styrkan av ViraferonPeg är 50 µg/0,5 ml. Därför måste doserna volymjusteras för patienter som förskrivits 0,5 µg/kg/vecka, se **tabell 2**. För dosen 1,0 µg/kg kan liknande volymjustering göras eller andra styrkor användas enligt **tabell 2**.

ViraferonPeg monoterapi har inte studerats hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion.

Tabell 2 Dosering vid monoterapi

Kroppsvikt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (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

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter >120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstyrkor och volymer av ViraferonPeg.

Behandlingsduration

För patienter som uppvisar virologiskt behandlingssvar vecka 12 ska behandlingen fortsätta i ytterligare minst tre månader (dvs. totalt sex månader). Beslutet att förlänga behandlingen till ett års behandling ska baseras på prognostiska faktorer (t.ex. genotyp, ålder > 40 år, manligt kön, överbryggande fibros).

Dosjustering hos alla patienter (monoterapi och kombinationsbehandling)

Om allvarliga biverkningar eller onormala laboratorievärden uppstår under behandlingen med ViraferonPeg monoterapi eller i kombinationsbehandling måste lämplig justering av dosen av ViraferonPeg och/eller ribavirin göras tills biverkningarna avklingar. Dosminskning av boceprevir rekommenderas inte. Boceprevir får inte administreras utan ViraferonPeg och ribavirin.

Eftersom följsamhet kan vara viktig för behandlingsergebnatet ska dosen av ViraferonPeg och ribavirin hållas så nära den rekommenderade standarddosen som möjligt. Riktlinjer för dosjustering har utarbetats i kliniska studier.

Riktlinjer för dosreduktion vid kombinationsbehandling

Tabell 2a Riktlinjer för dosjustering vid kombinationsbehandling baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera endast den dagliga ribavirindosen (se anm. 1) om:	Reducera endast ViraferonPeg-dosen (se anm. 2) om:	Avbryt kombinationsbehandling om:
Hemoglobin	≥8,5 g/dl, och < 10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Vuxna: Hemoglobin hos patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen Barn och ungdomar: ej tillämpligt	≥2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4 veckors period vid behandling (permanent dosreduktion)		<12 g/dl efter 4 veckors dosreduktion
Leukocyter	-	≥1,0 x 10 ⁹ /l, och <1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	≥0,5 x 10 ⁹ /l, och <0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyter	-	≥25 x 10 ⁹ /l, och <50 x 10 ⁹ /l (vuxna)	<25 x 10 ⁹ /l (vuxna) <50 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar)

		<70 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar)	ungdomar)
Bilirubin - direkt	-	-	2,5 x ÖNG*
Bilirubin - indirekt	>5 mg/dl	-	>4 mg/dl (i >4 veckor)
Serum-kreatinin	-	-	>2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Avbryt behandlingen med ribavirin om CrCl <50 ml/minut
Alaninaminotransferas (ALAT)	-	-	2 x utgångsvärdet och >10 x ÖNG*
eller			
Aspartataminotransferas (ASAT)	-	-	2 x utgångsvärdet och >10 x ÖNG*

* Övre normalgräns

Anm. 1: Hos vuxna patienter görs en första dosreduktion av ribavirin med 200 mg/dag (utom hos patienter som får 1 400 mg, där dosreduktionen ska vara 400 mg/dag). Om det behövs görs en andra dosreduktion med ytterligare 200 mg/dag. Patienter vars ribavirindos reducerats till 600 mg/dag ges en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen. Hos barn och ungdomar görs en första dosreduktion av ribavirin till 12 mg/kg/dag, andra dosreduktionen av ribavirin till 8 mg/kg/dag.

Anm. 2: Hos vuxna patienter görs den första dosreduktionen av ViraferonPeg till 1 µg/kg/vecka. Om det behövs görs en andra dosreduktion till 0,5 µg/kg/vecka. För patienter som får ViraferonPeg som monoterapi: se riktlinjerna för dosreduktion vid monoterapi. Hos barn och ungdomar görs första dosreduktionen av ViraferonPeg till 40 µg/m²/vecka, andra dosreduktionen av ViraferonPeg till 20 µg/m²/vecka.

Dosreduktion av ViraferonPeg hos vuxna kan göras genom att man reducerar den föreskrivna volymen eller genom att man använder en lägre dosstyrka enligt **tabell 2b**. Dosreduktion av ViraferonPeg hos barn och ungdomar görs genom justering av den rekommenderande dosen i två steg från den ursprungliga startdosen på 60 µg/m²/vecka till 40 µg/m²/vecka, sedan till 20 µg/m²/vecka om det behövs.

Tabell 2b Dosreduktion i två steg av ViraferonPeg i kombinationsbehandling hos vuxna

Första dosreduktion till ViraferonPeg 1 µg/kg				Andra dosreduktion till ViraferonPeg 0,5 µg/kg			
Kropps- vikt (kg)	Viraferon Peg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym Viraferon Peg som ska ges (ml)	Kropps- vikt (kg)	Viraferon Peg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd Viraferon Peg som ska ges (µg)	Volym Viraferon Peg som ska ges (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
-------	-----	-----	------	-------	----	----	-----

Riktlinjer för dosreduktion vid monoterapi med ViraferonPeg hos vuxna patienter

Riktlinjer för dosjustering för vuxna patienter som använder ViraferonPeg monoterapi visas i **tabell 3a**.

Tabell 3a Riktlinjer för dosjustering vid ViraferonPeg monoterapi hos vuxna patienter baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera ViraferonPeg till halva dosen om:	Avbryt ViraferonPeg om:
Neutrofiler	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, och $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	$\geq 25 \times 10^9/l$, och $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Dosreduktion för vuxna patienter som använder ViraferonPeg 0,5 µg/kg monoterapi kan ske genom att man reducerar den förskrivna volymen med hälften enligt **tabell 3b**.

Tabell 3b Reducerad ViraferonPeg-dos (0,25 µg/kg) vid 0,5 µg/kg monoterapibehandling hos vuxna

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (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

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter >120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstyrkor och volymer av ViraferonPeg.

Dosreduktion för vuxna patienter som använder ViraferonPeg 1,0 µg/kg monoterapi kan ske genom att man reducerar den förskrivna volymen med hälften eller genom att man använder en lägre dosstyrka enligt **tabell 3c**.

Tabell 3c Reducerad ViraferonPeg-dos (0,5 µg/kg) vid 1,0 µg/kg monoterapibehandling hos vuxna

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (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

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter >120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstyrkor och volymer av ViraferonPeg.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Monoterapi

ViraferonPeg bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bör startdosen ViraferonPeg reduceras med 25%. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) bör få startdosen reducerad med 50%. Det finns inga tillgängliga data för användning av ViraferonPeg hos patienter med kreatininclearance <15 ml/minut (se avsnitt 5.2). Patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive de på hemodialys, bör övervakas noggrant. Om njurfunktionen minskar under behandlingen bör behandlingen med ViraferonPeg avbrytas.

Kombinationsbehandling

Patienter med kreatininclearance <50 ml/minut får inte behandlas med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (se produktresumén för ribavirin). När det ges som kombinationsbehandling ska patienter med nedsatt njurfunktion följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av behandling med ViraferonPeg har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. ViraferonPeg ska därför inte användas hos dessa patienter.

Äldre (≥65 år)

Det finns inte några uppenbart åldersrelaterade effekter på farmakokinetiken för ViraferonPeg. Resultat från äldre patienter som behandlats med engångsdoser med ViraferonPeg tyder inte på att någon justering av dosen ViraferonPeg är nödvändig baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

ViraferonPeg kan användas i kombination med ribavirin till barn 3 år och äldre.

Administreringssätt

ViraferonPeg ska administreras som en subkutan injektion. För särskilda hanteringsanvisningar, se avsnitt 6.6. Patienter kan själva injicera ViraferonPeg om läkaren anser det lämpligt och tillsammans med medicinsk uppföljning efter behov.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra interferoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allvarlig hjärtsjukdom i anamnesen, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4)
- Allvarligt försvagande medicinska tillstånd
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen
- Gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenenserad levercirros
- Existerande tyreoidasjukdom som inte kan kontrolleras med konventionell behandling
- Synkepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS)
- HCV-/hivinfekterade patienter med cirros och Child-Pugh score ≥6
- Kombination av ViraferonPeg med telbivudin.

Pediatrisk population

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling

Se även produktresumén för ribavirin och boceprevir om ViraferonPeg ges som kombinationsbehandling till patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med ViraferonPeg och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden hos dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras eller suicidala eller homicidala tankar identifieras, rekommenderas att behandlingen med ViraferonPeg avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd

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

- Användning av ViraferonPeg hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Bland barn och ungdomar behandlade med interferon alfa-2b i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök mer frekvent än hos vuxna patienter (2,4% vs 1%) både under behandling och under de 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Liksom hos vuxna patienter hade barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, känslomässig labilitet och sömnlöshet).

Patienter med missbruk

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under behandling och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar)

Under behandlingen som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt. Tillgänglig långtidsdata för barn behandlade med kombinationen pegylerat interferon/ribavirin tyder på väsentlig tillväxthämning. Trettiofyra procent (30/94) av försökspersonerna visade >15 percentilers minskning av kroppslängdspercentilen för åldern, 5 år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Bedömning från fall till fall av nytta/risk hos barn

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter.
- Risker ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. I den 5-åriga uppföljande observationsstudien noterades inga belägg för långtidseffekter på sexuell mognad, även om data är begränsade.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser vid onkologiska indikationer. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla, tog det upp till tre veckor hos ett fåtal patienter innan symtomen försvann fullständigt. I mycket sällsynta fall har kramper förekommit vid höga doser av interferon alfa.

På alla patienter i de utvalda studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades, men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3) är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Akut överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) har i sällsynta fall observerats vid interferon alfa-2b behandling. Om en sådan reaktion uppstår under behandling med ViraferonPeg, ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling omedelbart sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Kardiovaskulära systemet

Som för interferon alfa-2b, ska vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, eller hjärtinfarkt i anamnesen och/eller tidigare eller pågående arytmi-sjukdom som erhåller behandling med ViraferonPeg övervakas noggrant. För patienter med hjärtabnormiteter ska elektrokardiogram kontrolleras före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med ViraferonPeg avbryts. De finns inga data på barn eller ungdomar med tidigare hjärtsjukdomar.

Leversvikt

ViraferonPeg ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros. Som med alla interferoner, ska man avbryta behandlingen med ViraferonPeg hos patienter som utvecklar förlängning av koagulationsmarkörer vilket kan vara tecken på leverdekomensation. Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrhotiska patienter.

Feber

Även om feber kan associeras med det influensaliknande syndrom som ofta rapporteras under interferonbehandling, måste andra orsaker till ihållande feber uteslutas.

Hydrering

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår behandling med ViraferonPeg eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter som behandlas med alfainterferoner. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Lungförändringar

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter som behandlas med alfainterferon. Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det bedöms nödvändigt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Autoimmun sjukdom

Utveckling av autoantikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för autoimmuna sjukdomar kan ha ökad risk. Patienter med tecken och symtom på autoimmuna sjukdomar ska noggrant undersökas och risk/nytta balansen av fortsatt interferonbehandling ska utredas igen (se även avsnitt 4.4 Sköldkörtelförändringar och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk

sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Ögonförändringar

Oftalmologiska förändringar, inklusive retinalblödning, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och ocklusion av retinal artär eller ven, har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning vid behandlingsstart. Alla patienter som klagar på okulära symtom, inklusive förlust av synskärpa eller synfält måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar rekommenderas under behandling med ViraferonPeg, särskilt hos patienter med tillstånd som kan ge upphov till retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertoni. Utsättning av ViraferonPeg ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Sköldkörtelförändringar

I sällsynta fall har vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med interferon alfa utvecklat tyreoidaeförändringar, antingen hypo- eller hypertyreoidism. Omkring 21% av de barn som behandlats med ViraferonPeg och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoidaestimulerande hormon (TSH). Ytterligare omkring 2% fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med ViraferonPeg påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuella avvikelser beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Under pågående behandling med ViraferonPeg ska nivåerna av TSH kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på tyreoidadysfunktion. Vid tyreoidadysfunktion kan behandling med ViraferonPeg fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalområdet med medicinering. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t ex TSH).

Metabola rubbningar

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer rekommenderas därför.

Samtidig HCV-/hivinfektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidos

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk att utveckla mjölksyraacidos. Försiktighet ska iakttas när ViraferonPeg och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumén för ribavirin).

Leverdekomensation hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion med framskriden cirros

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion som kan vara förenade med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin. Patienter med samtidig infektion som erhåller både antiretroviralbehandling (ARV) och behandling för hepatit ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Hos patienter som utvecklar leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och HAART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om de flesta kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laborativvärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med ViraferonPeg och ribavirin tillsammans med zidovudin löper ökad risk att utveckla anemi och därför rekommenderas inte att man ger denna kombination ihop med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4-antal

Hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion finns begränsade data (N=25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ViraferonPeg och ribavirin.

Samtidig HCV/HBV-infektion

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas. Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

Dentala och parodontala tillstånd

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin. Dessutom kan munrothet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av ViraferonPeg och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Organtransplanterade patienter

Säkerheten och effekten av ViraferonPeg enbart eller i kombination med ribavirin för behandling av hepatit C hos lever- eller andra organtransplanterade patienter har inte studerats. Preliminära data visar att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Övrigt

På grund av rapporter om att interferon alfa kan försämra pågående psoriasisssjukdom och sarkoidos rekommenderas användning av ViraferonPeg hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Laboratorietester

Hematologiska standardtester, blodkemi och en test av tyreoidaefunktionen måste genomföras för alla patienter före behandlingsstart. Godtagbara utgångsvärden som kan betraktas som riktlinjer före behandlingen med ViraferonPeg är:

- Trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiler $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
- TSH-nivåer måste ligga inom normalgränserna

Utvärdering av laboratorievärdena ska göras under behandlingsvecka 2 och 4 och därefter periodvis efter klinisk bedömning. HCV-RNA ska mätas regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.2).

Monoterapi som långsiktig underhållsbehandling

Det har visats i en klinisk studie att peginterferon alfa-2b givet i låg dos ($0,5\,\mu\text{g/kg/vecka}$) inte är effektivt som ensam underhållsbehandling under lång tid (varaktighet i medel 2,5 år) för prevention av sjukdomsprogression hos patienter med kompenserad cirros som inte svarat på behandling. Ingen statistiskt signifikant effekt på tiden till utveckling av första kliniska episod (dekompenenserad leverfunktion, hepatocellulärt karcinom, död och/eller levertransplantation) jämfört med frånvaro av

behandling observerades. ViraferonPeg bör därför inte användas som ensam underhållsbehandling under lång tid.

Viktig information om några av hjälpämnen i ViraferonPeg

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Telbivudin

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av ViraferonPeg med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Metadon

Hos patienter med kronisk hepatit C, som stått på fast underhållsdos med metadon och tidigare inte har behandlats med peginterferon alfa-2b, ökade AUC för R-metadon med omkring 15% (95% KI för AUC estimerad kvot 103 – 128%) när man behandlade med ViraferonPeg 1,5 µg/kg/vecka subkutant i 4 veckor. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd, men patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på ökad sedativ effekt såväl som andningsdepression. Framförallt för patienter, vilka står på en hög dos metadon, ska risken för C-förlängning beaktas.

Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidigt administrerade läkemedel

Den potentiella interaktionen mellan peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) och substrat av metaboliska enzymer utvärderades i tre kliniska farmakokinetiska studier med upprepade dosering. I dessa studier undersöktes effekterna av upprepade doseringar av peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) hos hepatit C-patienter (1,5 mikrogram/vecka) eller friska personer (1 mikrogram/vecka eller 3 mikrogram/vecka) (**tabell 4**). Någon kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades inte mellan peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) och tolbutamid, midazolam eller dapson, varför dosjustering inte behövs när peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) administreras med läkemedel som metaboliseras av CYP2C9, CYP3A4 och N-acetyltransferas. Samtidig administrering av peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) med koffein eller desipramin ökade exponeringen av koffein och desipramin måttligt. När patienter administreras ViraferonPeg med läkemedel som metaboliseras av CYP1A2 eller CYP2D6 är det osannolikt att omfattningen av minskningen av cytokrom P450-aktivitet har klinisk effekt förutom med läkemedel som har ett snävt terapeutiskt fönster (**Tabell 5**).

Tabell 4 Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidigt administrerade läkemedel

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos peginterferon alfa-2b	Studiepopulation	Kvoten för geometriskt medelvärde (kvot med/utan peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C _{max} (90% KI)
Koffein (CYP1A2-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)

Tolbutamid (CYP2C9-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrometorfan- hydrobromid (CYP2D6 och CYP3A-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramin (CYP2D6-substrat)	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,95, 1,33)
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,03 (1,15, 1,53)
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,18 (1,06, 1,33)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N- acetyltransferas- substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Beräknat från urindata samlat under ett 48-timmarsintervall

Beräknat från urindata samlat under ett 24-timmarsintervall

Tabell 5 Försiktighetsåtgärder vid samtidig administrering (ViraferonPeg ska ges med försiktighet vid samtidig administrering med följande läkemedel)

Läkemedel	Tecken, symptom och behandling	Mekanism och riskfaktorer
Teofyllin	Samtidig administrering av teofyllin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av teofyllin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av teofyllin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för teofyllin bör användas som stöd vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	Metabolism av teofyllin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP1A2.
Tioridazin	Samtidig administrering av tioridazin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av tioridazin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med tioridazin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för tioridazin bör användas som stöd vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	Metabolism av tioridazin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP2D6.
Teofyllin, Antipyrin, Warfarin	Förhöjda blodkoncentrationer av dessa läkemedel har rapporterats när de administreras i kombination med andra interferonpreparat och försiktighet bör därför vidtas.	Metabolism av andra läkemedel i levern kan komma att undertryckas.

Zidovudin	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan suppressiv effekt på benmärgsfunktionen förstärkas och förvärrad reduktion av blodkroppar, såsom minskat antal vita blodkroppar, kan förekomma.	Verkningsmekanismen är okänd, men det anses att båda läkemedlen har benmärgsdepressiva effekter.
Immunsuppressiv behandling	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan effekten av immunsuppressiv behandling försvagas hos transplanterade (njure, benmärg, etc.) patienter.	Avstötningsreaktioner av transplanterat anses kunna induceras.

Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ViraferonPeg och ribavirin i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Samtidig HCV-/hivinfektion

Nukleosidanaloger

Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar ribavirin mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosidanaloger *in vitro*. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t ex didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av ribavirin och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har rapporterats (se produktresumén för ribavirin).

Förvärrad anemi förorsakad av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är känd. Samtidigt användande av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte beroende på ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med tidigare zidovudin-inducerad anemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

ViraferonPeg rekommenderas endast för användning hos fertila kvinnor som använder effektiva preventivmedel under behandlingen.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Interferon alfa-2b har visat sig vara abortframkallande hos primater. ViraferonPeg orsakar troligtvis också denna effekt.

Risken för människa är okänd.

ViraferonPeg ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet, därför är ribavirinbehandling kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data avseende potentiella effekter av behandling med ViraferonPeg på fertilitet hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som blir trötta, sömniga eller förvirrade under behandling med ViraferonPeg, ska rådas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna

Trippelbehandling

Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling och monoterapi

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna, som rapporterats under kliniska prövningar med ViraferonPeg i kombination med ribavirin hos vuxna och som har setts hos mer än hälften av studiepatienterna var trötthet, huvudvärk och reaktioner vid injektionsstället. Andra biverkningar som rapporterats hos mer än 25% av patienterna inkluderade illamående, frossa, insomnia, anemi, feber, myalgi, asteni, smärta, alopeci, anorexi, viktninskning, depression, utslag och irritabilitet. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var huvudsakligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad och kunde hanteras utan dosjustering eller avbrytande av behandlingen. Trötthet, alopeci, klåda, illamående, anorexi, viktninskning, irritabilitet och sömnlöshet inträffade i en märkbart lägre grad hos patienter som behandlades med ViraferonPeg monoterapi jämfört med de patienter som fick kombinationsbehandling (se **tabell 6**).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos vuxna i kliniska prövningar eller under marknadsföringen hos patienter som behandlades med peginterferon alfa-2b, inklusive ViraferonPeg monoterapi eller ViraferonPeg och ribavirin. Dessa biverkningar är listade i **tabell 6** enligt systemorganklasser och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos vuxna i kliniska prövningar eller efter marknadsföringen hos patienter behandlade med peginterferon alfa-2b inklusive ViraferonPeg monoterapi eller ViraferonPeg + ribavirin

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion*, faryngit*
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, övre luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit
Mindre vanliga:	Reaktion på injektionsstället, nedre luftvägsinfektion
Ingen känd frekvens:	Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi
Ingen känd frekvens:	Ren erytrocytaplasi
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos
Ingen känd frekvens:	Akuta överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, anafylaxi och anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura, systemisk lupus erythematosus
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreoidism, hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hypokalcemi, hyperurikemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi
Sällsynta:	Diabetisk ketoacidosis
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, oro*, emotionell labilitet*, nedsatt koncentrationsförmåga, insomni
Vanliga:	Aggression, agitation, ilska, humörändringar, onormalt beteende, nervositet, sömnproblem, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Självmod, självmordsförsök, självmordstankar, psykos, hallucinationer, panikattacker
Sällsynta:	Bipolära sjukdomar
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord, maniska tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, förvirring, neuralgi, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, uppmärksamhetsstörningar, tremor, dysgeusi
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper
Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, encefalopati
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförslamning, mononeuropatier
Ögon	
Vanliga:	Synrubbningar, dimsyn, fotofobi, konjunktivit, ögonirritation, tårkörtelrubbning, ögonsmärta, torra ögon
Mindre vanliga:	Bomullsexsudat
Sällsynta:	Förlust av synskärpa eller av synfält, retinalblödning, retinopati, ocklusion av retinalartär, ocklusion av retinalven, optisk neurit, papillödem, makulaödem
Ingen känd frekvens:	Serös retinalavlossning
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Hörselnedsättning/-förlust, tinnitus, vertigo
Mindre vanliga:	Öronsmärta
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer, takykardi
Mindre vanliga:	Myokardinfarkt
Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt, kardiomyopati, arytmier, perikardit
Mycket sällsynta:	Hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning

Blodkärl	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, vallningar
Sällsynta:	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné*, hosta*
Vanliga:	Dysfoni, näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
Ingen känd frekvens:	Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni [#]
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar*, illamående, buksmärta, diarré, muntorrhet*
Vanliga:	Dyspepsi, gastroesofagal reflux, stomatit, munsår, glossodyn, blödande tandkött, förstoppning, flatulens, hemorrojder, kejl, utpänd buk, gingivit, glossit, tandproblem
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit
Ingen känd frekvens:	Pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Hyperbilirubinemi, hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*
Vanliga:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, dermatit, erytematösa utslag, eksem, röttliga svettningar, hyperhidros, akne, furunkulos, erytem, urtikaria, onormal hårstruktur, nagelbesvär
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artiter, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Raktdomyolys, myosit, reumatoid artrit
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Amenorré, smärta i bröstet, menorrhagi, menstruationsrubbningar, ovarialrubbningar, vaginala besvär, sexuell dysfunktion, prostatit, erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktion vid injektionsstället*, inflammation vid injektionsstället, trötthet, asteni, irritabilitet, frossa, feber, influensaliknande symtom, smärta
Vanliga:	Smärta i bröstkorgen, obehagskänsla i bröstkorgen, smärta vid injektionsstället, sjukdomskänsla, ansiktsödem, perifert ödem, känner sig onormal, törst
Sällsynta:	Nekros vid injektionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktnedgång

* Dessa biverkningar var vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) i kliniska prövningar hos patienter behandlade med ViraferonPeg monoterapi.

[#] Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos vuxna

De flesta fall av neutropeni och trombocytopeni var milda (WHO grad 1 eller 2). Det fanns en del mer allvarliga fall av neutropeni hos patienter som behandlades med den rekommenderade dosen ViraferonPeg i kombination med ribavirin (WHO grad 3; 39 patienter av 186 [21%] och WHO grad 4; 13 patienter av 186 [7%]).

I en klinisk studie rapporterade ungefär 1,2% av de patienter som behandlades med ViraferonPeg eller interferon alfa-2b i kombination med ribavirin livshotande psykiatriska händelser under behandlingen. Dessa händelser inkluderade självmordstankar och självmordsförsök (se även avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom.

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

Oftalmologiska förändringar som har rapporterats i sällsynta fall med alfa-interferoner inkluderar retinopatier (inklusive makulaödem), retinalblödning, ocklusion av retinalartär, ocklusion av retinalven, bomullsexsudat, förlust av synskärpa eller av synfält, opticusneurit och papillödem (se avsnitt 4.4).

En stor variation av autoimmuna och immunmedierade förändringar har rapporterats för alfainterferoner inklusive sköldkörtelförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier och Vogt-Koyanagi-Harada's syndrom (se även avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

För patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får ViraferonPeg i kombination med ribavirin, har andra biverkningar (som inte rapporterats hos patienter med monoinfektion) rapporterats i studier med en frekvens på >5%. Dessa var: oral candidiasis (14%), förvärvad lipodystrofi (13%), minskat antal CD4-lymfocyter (8%), minskad aptit (8%), ökat gamma-glutamyltransferas (9%), ryggsmärta (5%), ökat blodamylas (6%), ökad mjölksyra i blodet (5%), cytolytisk hepatit (6%), ökat lipas (6%) och smärta i extremiteter (6%).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Mitokondriell toxicitet

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis har rapporterats hos hivpositiva patienter som erhåller NRTI-regimen och tillägg av ribavirin för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

Laborsäkerhetsvärden för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, kunde flertalet behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas i förtid (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll ViraferonPeg i kombination med ribavirin än hos patienter som erhöll interferon alfa-2b i kombination med ribavirin. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning av totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm³ hos 4% (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under 50 000/mm³ sågs hos 4% (8/194) av de patienter som erhöll ViraferonPeg tillsammans med ribavirin. Anemi (hemoglobin <9,4 g/dl) rapporterades hos 12% (23/194) av de patienter som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin.

Minskning av CD4-lymfocyter

Behandling med ViraferonPeg i kombination med ribavirin åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+-celler inom de första 4 veckorna utan minskning av CD4+-celler i procent. Minskningen av antalet CD4+-celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytande av behandling. Användning av ViraferonPeg i kombination med ribavirin visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hiv-viremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N=25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion och med antal CD4+-celler <200/μl (se avsnitt 4.4).

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ViraferonPeg i kombination med ribavirin.

Pediatrisk population

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, krävdes dosjustering hos 25% av patienterna, vanligast på grund av anemi, neutropeni och viktminskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med ViraferonPeg och ribavirin observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktminskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades (< tredje percentilen hos 70% av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt- respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20% av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet < tredje percentilen). Nitiofyra av 107 barn deltog i den 5-åriga långtidsuppföljningsstudien. Effekterna på tillväxt var mindre hos de barn som behandlades i 24 veckor än hos de som behandlades i 48 veckor. Från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen hos barn som behandlades i 24 eller 48 veckor, minskade kroppslängdspercentilen för åldern med 1,3 respektive 9,0 percentiler. Tjugofyra procent av barnen (11/46) som behandlades i 24 veckor och 40% av barnen (19/48) som behandlades i 48 veckor hade >15 percentilers minskning i kroppslängd för åldern från förbehandling till slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen jämfört med percentilerna vid baseline under förbehandling. Elva procent av barnen (5/46) som behandlades i 24 veckor och 13% av barnen (6/48) som behandlades i 48 veckor observerades ha en minskning från baseline under förbehandling på >30 kroppslängdspercentiler för åldern vid slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen. Avseende vikt, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade viktpercentiler för åldern med 1,3 respektive 5,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Avseende BMI, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade BMI-percentiler för åldern med 1,8 respektive 7,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen efter 1 års uppföljning var mest framträdande hos barn i förpuberteten. Minskningen av kroppslängd, vikt och BMI z-värde som observerades under behandlingsfasen jämfört med en normalpopulation återhämtades inte fullständigt vid slutet av långtidsuppföljningsperioden hos barn som behandlades i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i behandlingsfasen av denna studie var feber (80%), huvudvärk (62%), neutropeni (33%), trötthet (30%) anorexi (29%) och erytem vid injektionsstället (29%). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7% (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1%), smärta i extremitet (1%), huvudvärk (1%), neutropeni (1%) och feber (4%). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8%), aggression (3%), ilska (2%), depression/nedstämdhet (4%) och hypotyreoidism (3%) samt att 5 patienter fick levotyroxinbehandling för hypotyreoidism/förhöjt TSH.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades i den kliniska studien på barn och ungdomar som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Dessa biverkningar är listade i **tabell 7** enligt systemorganklasser och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin

Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Svampinfektion, influensa, oral herpes, otitis media, streptokockfaryngit, nasofaryngit, bihåleinflammation
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit, urinvägsinfektion, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, leukopeni, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi, minskad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga:	Själv mordstankar ^s , självmordsförsök ^s , depression, aggressivt beteende, affektlabilitet, ilska, agitation, ångest, förändrad sinnesstämning, rastlöshet, nervositet, insomnier
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, nedstämdhet, emotionell störning, rädsla, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Dysgeusi, synkope, störd uppmärksamhet, somnolens, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, parestesi, hypoestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, tremor
Ögon	
Vanliga:	Ögonsmärta
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer, takykardi
Blodkärl	
Vanliga:	Vallningar
Mindre vanliga:	Hypotension, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Hosta, näsblödning, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär, rinorré
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, illamående
Vanliga:	Diarré, aftös stomatit, keilosis, sår i munslemhinnan, magbesvär, oral smärta
Mindre vanliga:	Dyspepsi, gingivit
Lever och gallvägar	

Mindre vanliga:	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, torr hud
Vanliga:	Pruritus, utslag, erytematösa utslag, eksem, akne, erytem
Mindre vanliga:	Fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, hudexfoliation, pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudmissfärgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi
Vanliga:	Muskuloskeletal smärta, smärta i extremitet, ryggsmärta
Mindre vanliga:	Muskelkontraktur, muskelryckning
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Flickor: Dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Erytem vid injektionsstället, trötthet, feber, stelhet, influensaliknande sjukdom, asteni, smärta, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Reaktion vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, torrhet vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, köldkänsla
Mindre vanliga:	Smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, ansiktssmärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och kroppsviktminskning för åldern)
Vanliga:	Ökat tyreoeastimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar	
Mindre vanliga:	Kontusion

⁸ klasseffekt av produkter som innehåller interferon-alfa - rapporterat med standard interferonbehandling hos vuxna och barn, med ViraferonPeg rapporterat hos vuxna patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos barn och ungdomar

De flesta förändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med ViraferonPeg och ribavirin var milda eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2). Förändringar i laboratorievärden observerades hos några av patienterna i den kliniska studien med ViraferonPeg i kombination med ribavirin, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Doser upp till 10,5 gånger den avsedda dosen har rapporterats. Den högsta dagliga dos som rapporterats är 1 200 mikrogram på en dag. I allmänhet överensstämmer de biverkningar som man sett i fall av överdosering med ViraferonPeg med den kända säkerhetsprofilen för ViraferonPeg; biverkningarnas svårighetsgrad kan emellertid öka. Standardmetoder för att öka eliminationen av läkemedlet, t.ex. dialys, har inte visat sig användbara. Det finns ingen specifik antidot för ViraferonPeg; symptomatisk behandling och noggrann övervakning av biverkningarna rekommenderas därför i händelse av överdosering. Förskrivande läkare rekommenderas att vända sig till Giftinformationscentralen (tel. 112).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner, ATC-kod: L03AB10.

Rekombinant interferon alfa-2b är kovalent konjugerat med monometoxipolyetylenglykol med en genomsnittlig substitutionsnivå på 1 mol polymer/mol protein. Den genomsnittliga molekylmassan är ungefär 31 300 dalton av vilken proteindelen utgör ungefär 19 300.

Verkningsmekanism

In vitro och *in vivo* studier tyder på att den biologiska aktiviteten hos ViraferonPeg kommer från dess interferon alfa-2b-del.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Studier med andra interferoner har påvisat artspezifitet. Vissa arter av apor, t.ex. Rhesusapor, är emellertid mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

När interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, inklusive inhibering av virusreplikation i virusinfekterade celler, hämning av cellproliferation och immunmodulerande effekt såsom förhöjd fagocytisk aktivitet hos makrofager och förhöjd specifik cytotoxisk effekt hos lymfocyter. Någon eller alla dessa verkningsmekanismer kan bidra till interferoners terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även virusreplikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Detta inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att lämna cellen.

Farmakodynamisk effekt

Farmakodynamiken för ViraferonPeg utvärderades i en singeldosstudie med friska personer genom att undersöka förändringar av oral temperatur, koncentrationen av effektorproteiner såsom neopterin och 2'5'-oligoadenylsyntetas (2'5'-OAS) i serum, såväl som antal vita blodkroppar och neutrofiler vid stigande doser. Personer som behandlades med ViraferonPeg fick lätta dosrelaterade höjningar av kroppstemperaturen. Efter engångsdoser av ViraferonPeg mellan 0,25 och 2,0 mikrogram/kg/vecka, ökade koncentrationen neopterin i serum på ett dosrelaterat sätt. Minskat antal neutrofiler och vita blodkroppar vid slutet av vecka 4 korrelerade med dosen ViraferonPeg.

Klinisk effekt och säkerhet - Vuxna

Trippelbehandling med ViraferonPeg, ribavirin och boceprevir

Se produktresumén för boceprevir.

Monoterapi med ViraferonPeg och dubbelbehandling med ViraferonPeg och ribavirin

Tidigare obehandlade patienter

På pivotala studier har utförts, en med ViraferonPeg monoterapi (C/I97-010) och en med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (C/I98-580). Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (>30 IE/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan orsak till den kroniska hepatiten, och onormalt serum ALAT.

Totalt 916 tidigare obehandlade patienter med kronisk hepatit C behandlades med ViraferonPeg i monoterapistudien (0,5, 1,0 eller 1,5 mikrogram/kg/vecka) i ett år med en uppföljningsperiod på sex månader. Därutöver behandlades 303 patienter med interferon alfa-2b (3 miljoner internationella enheter (MIE) tre gånger per vecka) i en jämförande grupp. Denna studie visade att ViraferonPeg var överlägset interferon alfa-2b behandlingen (**tabell 8**).

I studien med ViraferonPeg i kombinationsbehandling behandlades 1 530 tidigare obehandlade patienter i ett år med följande doser:

- ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka) + ribavirin (800 mg/dag), (n=511).
- ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka i en månad följt av 0,5 mikrogram/kg/vecka i 11 månader) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag), (n=514).
- Interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag), (n=505).

I denna studie var kombinationen med ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka) och ribavirin signifikant mer effektiv än kombinationen med interferon alfa-2b och ribavirin (**tabell 8**), särskilt hos patienter infekterade med genotyp 1 (**tabell 9**). Bestående behandlingssvar utvärderades genom behandlingssvaret sex månader efter avslutad behandling.

HCV-genotyp och virusmängd vid baseline är prognostiska faktorer som man vet påverkar behandlingssvaret. Behandlingssvaret i denna studie visade sig emellertid också vara beroende av den ribavirindos som gavs i kombination med ViraferonPeg eller interferon alfa-2b. För de patienter som fick ribavirin >10,6 mg/kg (800 mg till en normalpatient som väger 75 kg), oavsett genotyp och virusmängd, visade sig behandlingssvaret vara signifikant högre än hos de patienter som fick ribavirin ≤10,6 mg/kg (**tabell 9**), medan behandlingssvaret hos patienter som fick ribavirin >13,2 mg/kg var ännu högre.

Tabell 8 Bestående virologiskt behandlingssvar (% HCV negativa patienter)

Behandling	ViraferonPeg monoterapi				ViraferonPeg + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Antal patienter	304	297	315	305	511	514	505
Behandlingssvar efter avslutad behandling	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Bestående behandlingssvar	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg

I Interferon alfa-2b 3 MIE

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

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 till 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

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

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

Tabell 9 Bestående behandlingssvar ViraferonPeg + ribavirin (med avseende på ribavirindos, genotyp och virusmängd)

HCV genotyp	Ribavirindos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alla genotyper	Alla	54%	47%	47%
	≤10,6	50%	41%	27%
	>10,6	61%	48%	47%
Genotyp 1	Alla	42%	34%	33%
	≤10,6	38%	25%	20%
	>10,6	48%	34%	34%
Genotyp 1 ≤600 000 IE/ml	Alla	73%	51%	45%
	≤10,6	74%	25%	33%
	>10,6	71%	52%	45%
Genotyp 1 >600 000 IE/ml	Alla	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%

	>10,6	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Alla	82%	80%	79%
	≤10,6	79%	73%	50%
	>10,6	88%	80%	80%

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

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 till 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I ViraferonPeg monoterapistudien var livskvaliteten i allmänhet mindre påverkad av ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg än både ViraferonPeg 1,0 mikrogram/kg en gång per vecka eller interferon alfa-2b 3 MIE tre gånger per vecka.

I en enskild studie fick 224 patienter med genotyp 2 eller 3 ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med ribavirin 800 mg – 1 400 mg p.o. i 6 månader (baserat på kroppsvikt fick endast tre patienter som vägde >105 kg dosen på 1 400 mg) (tabell 10). Tjugofyra % hade överbryggande fibros eller cirros (Knodel 3/4).

Tabell 10 Virologiskt svar vid avslutad behandling, bestående virologiskt svar och recidiv per HCV genotyp och virusmängd*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg en gång i veckan plus ribavirin 800-1 400 mg/dag		
	Svar vid avslutad behandling	Bestående virologiskt svar	Recidiv
Alla patienter	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤600 000 IE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
>600 000 IE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤600 000 IE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
>600 000 IE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Alla patienter som hade ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vid uppföljningsbesöket vecka 12 och som saknade data vid uppföljningsbesöket vecka 24 betraktades som att de hade bestående svar. Alla patienter som saknade data vid och efter uppföljningsbesöket vecka 12 betraktades vid vecka 24 som att de inte svarade.

Den 6 månader långa behandlingsperioden i denna studie tolererades bättre än ett års behandling i den pivotala kombinationsstudien, 5% vs 14% avbröt, 18% vs 49% dosjusterades.

I en icke-jämförande studie fick 235 patienter med genotyp 1 och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med en viktanpassad mängd ribavirin. Det totala bestående behandlingssvaret efter en behandlingsperiod på 24 veckor var 50%. Fyrtioen procent av patienterna (97/235) hade ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid behandlingsvecka 4 och 24. I denna undergrupp var det bestående virologiska behandlingssvaret 92% (89/97). Det totala bestående behandlingssvaret i denna undergrupp av patienter identifierades i en interimsanalys (n=49) och är prospektivt bekräftad (n=48).

Begränsade historiska data tyder på att behandling i 48 veckor kan vara förknippad med ett högre bestående behandlingssvar (11/11) och med en lägre risk för relaps (0/11 jämfört med 7/96 efter 24 veckors behandling).

En stor randomiserad studie jämförde säkerhet och effekt av behandling i 48 veckor med två behandlingsarmar ViraferonPeg/ribavirin [ViraferonPeg 1,5 µg/kg och 1 µg/kg subkutant en gång i veckan, båda i kombination med ribavirin 800 och 1 400 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] och peginterferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång i veckan med ribavirin 1 000 till 1 200 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] hos 3 070 tidigare obehandlade vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1. Behandlingssvaret mättes som bestående virologiskt svar, vilket definieras som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter avslutad behandling (se tabell 11).

Tabell 11 Virologiskt svar behandlingsvecka 12, svar vid slutet av behandlingen, relapsfrekvens* och bestående virologiskt svar

Behandlingsgrupp	% (antal) patienter		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA behandlings- vecka 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Svar vid slutet av behandlingen	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Bestående virologiskt svar	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Bestående virologiskt svar hos patienter med ej påvisbart HCV- RNA behandlingsvecka 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (346/466)

* HCV-RNA-PCR-bestämning, med en nedre kvantifieringsgräns på 27 IE/ml

Uteblivet virologiskt svar behandlingsvecka 12 (påvisbart HCV-RNA med en $< 2 \log_{10}$ reduktion från baseline) var ett kriterium för att avbryta behandlingen.

I alla tre behandlingsgrupperna var det bestående virologiska svaret likartat. Hos patienter av afro-amerikanskt ursprung (vilket är känt för att vara en dålig prognostisk faktor för eliminering av HCV), resulterade behandling med ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/ribavirin i kombination i ett högre bestående virologiskt svar jämfört med ViraferonPeg 1 µg/kg. Med ViraferonPeg 1,5 µg/kg plus ribavirin var det bestående virologiska svaret lägre hos patienter med cirros, hos patienter med normala ALAT-nivåer, hos patienter med en virusmängd på $>600\,000$ IE/ml vid baseline och hos patienter >40 år. Kaukasiska patienter hade ett högre bestående virologiskt svar jämfört med afroamerikanerna. Bland patienter med icke påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen var frekvensen relapser 24%.

Förutsägbarhet för bestående virologiskt svar – tidigare obehandlade patienter: Virologiskt svar vecka 12, definierat som en sänkning med åtminstone 2-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Virologiskt svar vecka 4, definierat som en sänkning med åtminstone 1-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Dessa tidpunkter (behandlingsvecka 4 och behandlingsvecka 12) har visat sig vara förutsägbara för bestående svar (tabell 12).

Tabell 12 Förutsägbart värde för virologiskt svar under behandling med ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1 400 mg som kombinationsbehandling

	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlings- vecka	Inget bestående svar	Negativt förutsägbart värde	Svar behandlings- vecka	Bestående svar	Positivt förutsägbart värde
Genotyp 1*						
Vecka 4*** (n=950)						
HCV-RNA-negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA-negativ eller ≥ 1 logs minskning i virusmängd	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Vecka 12*** (n=915)						
HCV-RNA-negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA-negativ eller ≥ 2 logs minskning	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)

i virusmängd					
Genotyp 2, 3**					
Vecka 12 (n=215)					
HCV-RNA-negativ eller ≥2 logs minskning i virusmängd	2	1	50% (1/2)	213	177 83% (177/213)

* Genotyp 1 får 48 veckors behandling

** Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

*** De visade resultaten kommer från en enstaka tidpunkt. En patient kan saknas eller ha haft ett annat resultat vecka 4 eller vecka 12.

† Följande kriterier användes i protokollet: Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $<2\log_{10}$ från baseline ska patienterna avbryta behandlingen. Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $\geq 2\log_{10}$ från baseline ska HCV-RNA bestämmas igen vecka 24 och om det då är positivt ska patienterna avbryta behandlingen.

Det negativa prediktiva värdet för bestående behandlingssvar hos patienter behandlade med ViraferonPeg monoterapi var 98%.

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **Tabell 13**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen ViraferonPeg (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen ViraferonPeg (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingsdurationen var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag av patienter med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $<800\ 000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

Tabell 13 Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med ViraferonPeg i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ vecka) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	ViraferonPeg (100 eller 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1,	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi-square test.

b: p-värde baserat på chi-square test.

c: patienter <75 kg erhöill ViraferonPeg 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill ViraferonPeg 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter <60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter >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.

Histologiskt behandlingssvar: Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöles för 210 av 412 patienter (51%). Både Metavir score och Ishak grad minskade bland patienter som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Denna minskning var signifikant för dem som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för dem som inte svarade. Beträffande aktivitet förbättrades ungefär en tredjedel av patienterna med bestående behandlingssvar och ingen försämrades. Ingen förbättring beträffande fibros sågs i denna studie. Steatos förbättrades signifikant hos patienter med HCV-genotyp 3-infektion.

Förnyad behandling med ViraferonPeg/ribavirin efter tidigare behandlingssvikt

I en icke-jämförande studie fick 2 293 patienter med måttlig till svår fibros, som inte svarat på tidigare behandling med kombinationen alfa interferon/ribavirin, förnyad behandling med ViraferonPeg, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gång i veckan, i kombination med en viktanpassad mängd ribavirin. Tidigare behandlingssvikt definierades som relaps eller uteblivet behandlingssvar (HCV-RNA positivt vid slutet av minst 12 veckors behandling).

Patienter som var HCV-RNA-negativa vid behandlingsvecka 12 fortsatte behandlingen i 48 veckor och följdes upp 24 veckor efter behandlingen. Behandlingssvar vecka 12 definierades som ej påvisbar HCV-RNA efter 12 veckors behandling. Bestående virologiskt svar definieras som ej påvisbara nivåer av HCV-RNA 24 veckor efter behandling (Tabell 14).

Tabell 14 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt

	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall
Alla patienter	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 51,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Tidigare behandlingssvar					
Relaps	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
Genotyp 1/4	49,2 (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
Genotyp 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
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2, 15,9
Genotyp 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 (123/1 242) 7,7, 12,1
Genotyp 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
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343)	23,0 (162/704)	42,6 (69/162)	14,6 (270/1 846)

		44,4, 58,3		32,6, 52,6	12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR fibros 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) 24,3, 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	21,3 (14/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Baseline virusmängd					
Hög virusmängd (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Låg virusmängd (≤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

Uteblivet behandlingssvar definieras som serum/plasma HCV-RNA-positivt vid slutet av minst 12 veckors behandling.

Plasma HCV-RNA mäts med ett forskningsbaserat kvantitativt polymeras-kedjereaktionstest (PCR) av ett centralt laboratorium.

*ITT-populationen omfattar 7 patienter för vilka åtminstone 12 veckor av tidigare behandling inte kunde bekräftas.

Totalt hade ungefär 36% (821/2 286) av patienterna ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid vecka 12 av behandlingen mätt genom ett forskningsbaserat test (gräns för detektion 125 IE/ml). I denna subgrupp, var graden för bestående virologiskt svar 56% (463/823). För patienter, med tidigare behandlingssvikt med icke-pegylet interferon eller pegylerat interferon och negativa vid vecka 12, var graden för bestående behandlingssvar 59% respektive 50%. Av 480 patienter med >2 log minskning i virusmängd men påvisbar virusmängd vecka 12, fortsatte totalt 188 patienter behandlingen. Hos dessa patienter var det bestående virologiska svaret 12%.

Patienter med uteblivet behandlingssvar på tidigare behandling med pegylerat interferon alfa/ribavirin hade mindre sannolikhet att svara vecka 12 på förnyad behandling än patienter med uteblivet behandlingssvar på icke-pegylerat interferon alfa/ribavirin (12,4% vs 28,6%). Om svar erhöles vecka 12 var det emellertid liten skillnad avseende bestående virologiskt svar oavsett tidigare behandling eller tidigare svar.

Långtidsdata avseende effekt - vuxna

I en stor långtidsuppföljningsstudie tog man in 567 patienter efter behandling i en tidigare studie med ViraferonPeg (med eller utan ribavirin). Syftet med studien var att utvärdera hur länge man hade ett bestående virologiskt svar och mäta betydelsen av fortsatt virusfrihet för det kliniska resultatet. 327 patienter fullföljde minst 5 års långtidsuppföljning och bara 3 av 366 patienter med virusfrihet fick relaps under studien. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt svar under 5 år för alla patienter är 99% (95% CI: 98-100%). Fortsatt virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med ViraferonPeg (med eller utan ribavirin) resulterar i långtidsclearance av virus och därmed utläkning av leverinfektionen och att patienten blir kliniskt "botad" från kronisk HCV. Det hindrar emellertid inte att patienter med cirros får leveråkommor (inklusive levercarcinom).

Klinisk effekt och säkerhet – pediatrik population

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA inkluderades i en multicenterprövning och behandlades med ribavirin 15 mg/kg per dag plus ViraferonPeg 60 µg/m² en gång i veckan under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter avslutad behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52% flickor, 89% med kaukasiskt ursprung, 67% med HCV-genotyp 1 och 63% <12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 15**.

Tabell 15 Bestående virologiskt svar (n^{a,b} (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla patienter n=107

	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	—	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	—
Genotyp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	—	4/5 (80%)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandlingsstartare detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal patienter med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd (≥600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Långtidseffekt – pediatrik population

En fem år lång uppföljande observationsstudie inkluderade 94 barn med kronisk hepatit C efter behandling i en multicenterstudie. Sextiotre av dessa hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret (SVR) och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet 24 veckor efter avslutad 24- eller 48-veckorsbehandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Åttiofem procent (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86% (54/63) av de med ett bestående svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående svar fick relaps under 5-årsuppföljningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

ViraferonPeg är ett välkarakteriserat polyetylenglykolmodifierat ("pegylet") derivat av interferon alfa-2b och består främst av monopegyletade species. Halveringstiden i plasma för ViraferonPeg är förlängd jämfört med icke-pegylet interferon alfa-2b. ViraferonPeg kan depegyleras till fritt interferon alfa-2b. Den biologiska aktiviteten hos den pegyletade isomeren är kvalitativt jämförbar men svagare än hos fritt interferon alfa-2b.

Efter subkutan administrering uppnås maximala serumkoncentrationer mellan 15-44 timmar efter dosering och kvarstår i upp till 48-72 timmar efter administrering.

Ökningen av C_{max} och AUC för ViraferonPeg är dosrelaterad. Medelvärde för den skenbara distributionsvolymen är 0,99 l/kg.

Vid upprepad dosering sker en ackumulering av immunoreaktiva interferoner. Det är emellertid endast en svag ökning av biologisk aktivitet mätt genom en bioassay.

Medelvärde (standardavvikelse) för halveringstiden för eliminering av ViraferonPeg är ungefär 40 timmar (13,3 timmar), med clearance på 22,0 ml/timme/kg. Mekanismerna bakom clearance för interferoner hos människa är inte fullt klarlagda. Eliminering via njurarna kan emellertid stå för en mindre del (ungefär 30%) av clearance för ViraferonPeg.

Nedsatt njurfunktion

Njurclearance tycks stå för 30% av totala clearance för ViraferonPeg. I en singeldosstudie (1,0 mikrogram/kg) hos patienter med nedsatt njurfunktion, ökade C_{max} , AUC och halveringstiden i relation till graden av nedsatt njurfunktion.

Vid flerdosbehandling med ViraferonPeg (1,0 mikrogram/kg subkutan administrerat varje vecka i fyra veckor) minskar clearance av ViraferonPeg i snitt med 17% hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/minut) och i snitt med 44% hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Baserat på singeldosdata var clearance jämförbar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som inte fick dialys och hos patienter som fick hemodialys. ViraferonPeg-dosen vid monoterapi bör minskas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Patienter med kreatininclearance <50 ml/minut får inte behandlas med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (dubbel- eller trippelbehandling) (se avsnitt 4.3).

På grund av en påfallande inter-patientvariabilitet av interferonfarmakokinetiken rekommenderas noggrann övervakning av patienter med gravt nedsatt njurfunktion under behandlingen med ViraferonPeg (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ViraferonPeg har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥65 år)

Farmakokinetiken för ViraferonPeg efter en subkutan singeldos på 1,0 mikrogram/kg påverkades inte av ålder. Data tyder inte på att någon förändring av ViraferonPeg-dosen är nödvändig baserat på stigande ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av ViraferonPeg och ribavirin (kapslar och oral lösning) till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen 60 µg/m²/vecka, ViraferonPeg anpassad efter kroppsytta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringstyper under doseringsintervallen vara 58% (90% KI: 141 - 177%) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 µg/kg/vecka.

Interferonneutraliserande faktorer

Tester av interferonneutraliserande faktorer utfördes på serumprover från patienter som erhöll ViraferonPeg i kliniska studier. Interferonneutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar interferonets antivirala aktivitet. Kliniskt förekom neutraliserande faktorer hos 1,1% av de patienter som erhöll ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg.

Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasma-koncentration av ribavirin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ViraferonPeg

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier sågs inte i toxicitetsstudier på apa. Dessa studier var begränsade till fyra veckor på grund av att det bildas antikroppar mot interferon hos de flesta apor.

Reproduktionsstudier med ViraferonPeg har inte utförts. Interferon alfa-2b har visat sig vara abortframkallande hos primater. Det är troligt att även ViraferonPeg orsakar denna effekt. Effekter på fertilitet har inte utvärderats. Det är inte känt huruvida beståndsdelarna i detta läkemedel utsöndras i

mjolk hos försöksdjur eller människa (se avsnitt 4.6 för relevanta humandata vid graviditet och amning). ViraferonPeg visade ingen genotoxisk potential.

Den relativa icke-toxiciteten av monometoxipolyetylenglykol (mPEG), som frigörs från ViraferonPeg genom metabolism *in vivo* har visats i prekliniska akuta och subakuta toxicitetsstudier på gnagare och apa, i standardstudier på fosterutveckling och i mutagenicitetstester *in vitro*.

ViraferonPeg och ribavirin

När ViraferonPeg gavs i kombination med ribavirin orsakade det inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna enbart. Den främsta behandlingsrelaterade förändringen var reversibel, mild till måttlig anemi, vars allvarlighetsgrad var större än den för de aktiva substanserna enbart.

Inga studier har utförts på juvenila djur för att undersöka effekten av behandling med ViraferonPeg på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om ViraferonPeg ska administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Vattenfritt dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Sackaros
Polysorbat 80

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska endast beredas med vätskan som är bipackad (se avsnitt 6.6). Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före beredning

3 år.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2°C - 8°C.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska (typ I flintglas) med en butylgummiprop i en aluminiumförsegling med en polypropylenhatt. Spädningsvätskan är förpackad i en 2 ml ampull (typ I flintglas).

ViraferonPeg tillhandahålls som:

- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning, och 1 ampull med spädningsvätska för parenteral användning;
- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning, 1 ampull med spädningsvätska för parenteral användning, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett;
- 4 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, och 4 ampuller med spädningsvätska för parenteral användning;
- 4 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, 4 ampuller med spädningsvätska för parenteral användning, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter;
- 6 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, och 6 ampuller med spädningsvätska för parenteral användning;
- 12 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, 12 ampuller med spädningsvätska för parenteral användning, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 50 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 80 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 100 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 120 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 150 mikrogram/0,5 ml.

Använd en steril injektionsspruta och injektionsnål och tillsätt 0,7 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med ViraferonPeg. Upplösning av pulvret sker genom att injektionsflaskan skakas försiktigt. Den avsedda dosen kan sedan dras upp med en steril injektionsspruta och injiceras. En fullständig instruktionsanvisning finns bifogad med bipacksedeln.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen kontrolleras med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Kassera eventuellt kvarvarande material.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/001
EU/1/00/132/002
EU/1/00/132/003
EU/1/00/132/004
EU/1/00/132/005
EU/1/00/132/026

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/006
EU/1/00/132/007
EU/1/00/132/008
EU/1/00/132/009
EU/1/00/132/010
EU/1/00/132/027

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/011
EU/1/00/132/012
EU/1/00/132/013
EU/1/00/132/014
EU/1/00/132/015
EU/1/00/132/028

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/016
EU/1/00/132/017
EU/1/00/132/018
EU/1/00/132/019

EU/1/00/132/020
EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/021
EU/1/00/132/022
EU/1/00/132/023
EU/1/00/132/024
EU/1/00/132/025
EU/1/00/132/030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 29 maj 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 29 maj 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.
ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.
ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.
ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.
ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje förfylld penna ger 50 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje förfylld penna ger 80 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 100 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje förfylld penna ger 100 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 120 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje förfylld penna ger 120 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.
Varje förfylld penna ger 150 mikrogram/0,5 ml peginterferon alfa-2b vid beredning enligt rekommendation.

Det aktiva innehållsämnet är ett kovalent konjugat av rekombinant interferon alfa-2b* med monometoxipolyetylglykol. Potensen av denna produkt ska inte jämföras med den av ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska grupp (se avsnitt 5.1).

* tillverkat genom rDNA-teknologi i *E. coli* celler som innehåller en genetiskt framställd plasmidhybrid med en interferon alfa-2b gen från humana leukocyter.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje förfylld penna innehåller 40 mg sackaros per 0,5 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.

Vitt pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna (trippelbehandling)

ViraferonPeg i kombination med ribavirin och boceprevir (trippelbehandling) är indicerat för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1-infektion hos vuxna patienter (18 år och äldre) med kompenserad leversjukdom, vilka är tidigare obehandlade eller inte har svarat på tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

Se även produktresuméerna för ribavirin och boceprevir när ViraferonPeg ska användas i kombination med dessa läkemedel.

Vuxna (dubbelbehandling och monoterapi)

ViraferonPeg är indicerat för behandling av vuxna patienter (18 år och äldre) med kronisk hepatit C som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA), inklusive patienter med kompenserad cirros och/eller samtidig kliniskt stabil hivinfektion (se avsnitt 4.4).

ViraferonPeg i kombination med ribavirin (dubbelbehandling) är indicerad för behandling av kronisk hepatit C-infektion hos tidigare obehandlade vuxna patienter inklusive patienter med samtidig kliniskt stabil hivinfektion och för vuxna patienter med tidigare behandlingssvikt med interferon alfa (pegylet eller icke-pegylet) i kombination med ribavirin eller interferon alfa monoterapi (se avsnitt 5.1).

Interferon monoterapi, inklusive ViraferonPeg, är huvudsakligen indicerat vid intolerans av eller kontraindikation för ribavirin.

Se även produktresumén för ribavirin när ViraferonPeg ska användas i kombination med ribavirin.

Pediatrisk population (dubbelbehandling)

ViraferonPeg är indicerat att användas i kombination med ribavirin för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med tidigare obehandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Se produktresumén för ribavirin kapslar eller oral lösning när ViraferonPeg ska användas i kombination med ribavirin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hepatit C.

Dosering

ViraferonPeg ska ges som en subkutan injektion en gång i veckan. Dosen till vuxna patienter beror på om den ges som kombinationsbehandling (dubbel- eller trippelbehandling) eller som monoterapi.

Kombinationsbehandling med ViraferonPeg (dubbel- eller trippelbehandling)

Dubbelbehandling (ViraferonPeg med ribavirin): gäller för alla vuxna och barn, 3 år och äldre.

Trippelbehandling (ViraferonPeg med ribavirin och boceprevir): gäller för vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1.

Vuxna – dosering

ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg/vecka i kombination med ribavirin kapslar.

ViraferonPeg-dosen på 1,5 µg/kg som är avsedd att användas i kombination med ribavirin kapslar i olika viktklasser med styrka av ViraferonPeg enligt **tabell 1**. Ribavirin-kapslarna ska ges peroralt samtidigt med föda varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll).

Tabell 1 Dosering vid kombinationsbehandling*

Kroppsvikt (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin kapslar	
	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)	Total daglig ribavirindos (mg)	Antal kapslar (200 mg)
<40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
>105	150	0,5	1 400	7 ^d

a: 2 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 3 kväll

c: 3 morgon, 3 kväll

d: 3 morgon, 4 kväll

* Se produktresumén för boceprevir för data rörande dosen av boceprevir som ska administreras vid trippelbehandling.

Vuxna - Behandlingsduration – Tidigare obehandlade patienter

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling: För utsägbarhet av bestående virologiskt behandlingssvar: Det är högst osannolikt att patienter infekterade med virus av genotyp 1 som fortfarande har påvisbart HCV-RNA eller inte uppnår virologiskt svar vecka 4 eller 12 får ett bestående virologiskt svar och man ska överväga att avbryta behandlingen (se även avsnitt 5.1).

• Genotyp 1:

- För patienter hos vilka man inte kan påvisa HCV-RNA vecka 12 ska behandlingen fortsätta i ytterligare nio månader (dvs. totalt 48 veckor).
- Patienter med påvisbart HCV-RNA, men vars minskning är ≥ 2 log från baseline behandlingsvecka 12, ska utvärderas igen vecka 24 och om HCV-RNA inte kan påvisas ska de fortsätta med full behandling (dvs. totalt 48 veckor). Om HCV-RNA däremot fortfarande är påvisbart vecka 24 ska man överväga att avbryta behandlingen.
- I gruppen patienter med genotyp 1-infektion och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) som är HCV-RNA-negativa behandlingsvecka 4 och som förblir HCV-RNA-negativa vecka 24 ska behandlingen antingen avbrytas efter denna 24-veckorsbehandling eller fortsätta i ytterligare 24 veckor (dvs. en behandlingsperiod på totalt 48 veckor). En behandlingsperiod på totalt 24 veckor kan emellertid vara förknippad med en större risk för återfall jämfört med en behandlingsperiod på 48 veckor (se avsnitt 5.1).

- Genotyp 2 eller 3: Det rekommenderas att alla patienter behandlas med dubbelbehandling i 24 veckor med undantag för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, som ska erhålla 48 veckors behandling.
- Genotyp 4: I allmänhet anses patienter som är infekterade med genotyp 4 svårare att behandla och begränsade studiedata (n=66) tyder på att en behandlingsduration med dubbelbehandling som för genotyp 1 är lämplig.

Vuxna - Behandlingsduration - samtidig HCV-/hivinfektion

Dubbelbehandling: Den rekommenderade behandlingsdurationen för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion är 48 veckor med dubbelbehandling, oberoende av genotyp.

Förutsägbarhet av behandlingssvar och uteblivet behandlingssvar vid samtidig HCV-/hivinfektion - Tidigt virologiskt behandlingssvar vecka 12, definierat som en 2 log-minskning i virusmängd eller påvisbara nivåer av HCV-RNA har visat sig förutsäga ett bestående behandlingssvar. Det negativa förutsägbara värdet för bestående behandlingssvar hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin var 99% (67/68, Studie 1) (se avsnitt 5.1). Ett positivt förutsägbart värde på 50% (52/104, Studie 1) observerades för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som fick dubbelbehandling.

Vuxna - Behandlingsduration – förnyad behandling

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling: Förutsägbarhet av bestående virologiskt behandlingssvar - Alla patienter, oberoende av genotyp, som har visat serum HCV-RNA under detektionsgränsen vid vecka 12 bör få 48 veckors dubbelbehandling. Patienter med förnyad behandling som inte uppnår virologiskt svar (dvs. HCV-RNA under detektionsgränsen) vid vecka 12, kommer troligtvis inte att uppnå bestående virologiskt behandlingssvar efter 48 veckors behandling (se även avsnitt 5.1).

Förnyad behandling som varade längre än 48 veckor hos patienter med genotyp 1 som inte svarat på behandling har inte studerats med pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin i kombination.

Pediatrik population (endast dubbelbehandling) - Dosering

Dosering till barn 3 år och äldre och ungdomar baseras på kroppsytan för ViraferonPeg och på kroppsvikt för ribavirin. Den rekommenderade dosen ViraferonPeg är 60 µg/m²/vecka subkutant i kombination med ribavirin 15 mg/kg/dag, som tas oralt tillsammans med föda uppdelat i två doser (morgon och kväll).

Pediatrik population (endast dubbelbehandling) - Behandlingsduration

- Genotyp 1:
Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 1 år. Genom extrapolering av kliniska data vid kombinationsbehandling med standardinterferon på barn (negativt prediktivt värde 96% för interferon alfa-2b/ribavirin), är det högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor uppnår ett bestående virologiskt svar. Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit <2 log₁₀ jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.
- Genotyp 2 eller 3:
Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 24 veckor.
- Genotyp 4:
Endast 5 barn och ungdomar med genotyp 4 behandlades i den kliniska studien med ViraferonPeg och ribavirin. Den rekommenderade behandlingsdurationen med dubbelbehandling är 1 år. Det rekommenderas att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit <2 log₁₀ jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

ViraferonPeg monoterapi – Vuxna

Dosering

Som monoterapi ges ViraferonPeg 0,5 eller 1,0 µg/kg/vecka. Den lägsta tillgängliga styrkan av ViraferonPeg är 50 µg/0,5 ml. Därför måste doserna volymjusteras för patienter som förskrivits 0,5 µg/kg/vecka, se **tabell 2**. För dosen 1,0 µg/kg kan liknande volymjustering göras eller andra styrkor användas enligt **tabell 2**.

ViraferonPeg monoterapi har inte studerats hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion.

Tabell 2 Dosering vid monoterapi

Kroppsvikt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (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	150	0,5

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter >120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstyrkor och volymer av ViraferonPeg.

Behandlingsduration

För patienter som uppvisar virologiskt behandlingssvar vecka 12 ska behandlingen fortsätta i ytterligare minst tre månader (dvs. totalt sex månader). Beslutet att förlänga behandlingen till ett års behandling ska baseras på prognostiska faktorer (t.ex. genotyp, ålder > 40 år, manligt kön, överbryggande fibros).

Dosjustering hos alla patienter (monoterapi och kombinationsbehandling)

Om allvarliga biverkningar eller onormala laboratorievärden uppstår under behandlingen med ViraferonPeg monoterapi eller i kombinationsbehandling måste lämplig justering av dosen av ViraferonPeg och/eller ribavirin göras tills biverkningarna avklingar. Dosminskning av boceprevir rekommenderas inte. Boceprevir får inte administreras utan ViraferonPeg och ribavirin. Eftersom följsamhet kan vara viktig för behandlingsresultatet ska dosen av ViraferonPeg och ribavirin hållas så nära den rekommenderade standarddosen som möjligt. Riktlinjer för dosjustering har utarbetats i kliniska studier.

Riktlinjer för dosreduktion vid kombinationsbehandling

Tabell 2 Riktlinjer för dosjustering vid kombinationsbehandling baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera endast den dagliga ribavirindosen (se anm. 1) om:	Reducera endast ViraferonPeg-dosen (se anm. 2) om:	Avbryt kombinationsbehandlingen om:
Hemoglobin	≥8,5 g/dl, och < 10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Vuxna: Hemoglobin hos patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen Barn och ungdomar: ej tillämpligt	≥2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4 veckors period vid behandling (permanent dosreduktion)		<12 g/dl efter 4 veckors dosreduktion

Leukocyter	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, och $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiler	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, och $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, och $< 50 \times 10^9/l$ (vuxna) $< 70 \times 10^9/l$ (barn och ungdomar)	$< 25 \times 10^9/l$ (vuxna) $< 50 \times 10^9/l$ (barn och ungdomar)
Bilirubin - direkt	-	-	2,5 x ÖNG*
Bilirubin - indirekt	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (i > 4 veckor)
Serum-kreatinin	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$ *
Kreatininclearance	-	-	Avbryt behandlingen med ribavirin om $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/minut}$
Alaninaminotransferas (ALAT) eller Aspartataminotransferas (ASAT)	-	-	2 x utgångsvärdet och $> 10 \times \text{ÖNG}^*$ 2 x utgångsvärdet och $> 10 \times \text{ÖNG}^*$

* Övre normalgräns

Anm. 1: Hos vuxna patienter görs en första dosreduktion av ribavirin med 200 mg/dag (utom hos patienter som får 1 400 mg, där dosreduktionen ska vara 400 mg/dag). Om det behövs görs en andra dosreduktion med ytterligare 200 mg/dag. Patienter vars ribavirindos reducerats till 600 mg/dag ges en 200 mg kapsel på morgnen och två 200 mg kapslar på kvällen. Hos barn och ungdomar görs en första dosreduktion av ribavirin till 12 mg/kg/dag, andra dosreduktionen av ribavirin till 8 mg/kg/dag.

Anm. 2: Hos vuxna patienter görs den första dosreduktionen av ViraferonPeg till 1 µg/kg/vecka. Om det behövs görs en andra dosreduktion till 0,5 µg/kg/vecka. För patienter som får ViraferonPeg som monoterapi, se riktlinjerna för dosreduktion vid monoterapi. Hos barn och ungdomar görs första dosreduktionen av ViraferonPeg till 40 µg/m²/vecka, andra dosreduktionen av ViraferonPeg är till 20 µg/m²/vecka.

Dosreduktion av ViraferonPeg hos vuxna kan göras genom att man reducerar den föreskrivna volymen eller genom att man använder en lägre dosstyrka enligt **tabell 2b**. Dosreduktion av ViraferonPeg hos barn och ungdomar görs genom justering av den rekommenderande dosen i två steg från den ursprungliga startdosen på 60 µg/m²/vecka till 40 µg/m²/vecka, sedan till 20 µg/m²/vecka om det behövs.

Tabell 2b. Dosreduktion i två steg av ViraferonPeg i kombinationsbehandling hos vuxna

Första dosreduktion till ViraferonPeg 1 µg/kg				Andra dosreduktion till ViraferonPeg 0,5 µg/kg			
Kroppsvikt (kg)	Viraferon Peg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym Viraferon Peg som ska ges (ml)	Kroppsvikt (kg)	Viraferon Peg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym Viraferon Peg som ska ges (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

Riktlinjer för dosreduktion vid monoterapi med ViraferonPeg hos vuxna patienter

Riktlinjer för dosjustering för vuxna patienter som använder ViraferonPeg monoterapi visas i tabell 3a.

Tabell 3a Riktlinjer för dosjustering vid ViraferonPeg monoterapi hos vuxna patienter baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera ViraferonPeg till halva dosen om:	Avbryt ViraferonPeg om:
Neutrofiler	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, och $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	$\geq 25 \times 10^9/l$, och $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Dosreduktion för vuxna patienter som använder ViraferonPeg 0,25 µg/kg monoterapi kan ske genom att man reducerar den förskrivna volymen med hälften enligt tabell 3b.

Tabell 3b Reducerad ViraferonPeg-dos (0,25 µg/kg) vid 0,5 µg/kg monoterapibehandling hos vuxna

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (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

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter > 120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstycker och volymer av ViraferonPeg.

Dosreduktion för vuxna patienter som använder ViraferonPeg 1,0 µg/kg monoterapi kan ske genom att man reducerar den förskrivna volymen med hälften eller genom att man använder en lägre dosstyrka enligt tabell 3c.

Tabell 3c Reducerad ViraferonPeg-dos (0,5 µg/kg) vid 1,0 µg/kg monoterapibehandling hos vuxna

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (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

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

** För patienter >120 kg ska ViraferonPeg-dosen beräknas efter den enskilda patientens vikt. Detta kan kräva kombinationer av olika dosstyrkor och volymer av ViraferonPeg.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Monoterapi

ViraferonPeg bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bör startdosen ViraferonPeg reduceras med 25%. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) bör få startdosen reducerad med 50%. Det finns inga tillgängliga data för användning av ViraferonPeg hos patienter med kreatininclearance <15 ml/minut (se avsnitt 5.2). Patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive de på hemodialys, bör övervakas noggrant. Om njurfunktionen minskar under behandlingen bör behandlingen med ViraferonPeg avbrytas.

Kombinationsbehandling

Patienter med kreatininclearance <50 ml/minut får inte behandlas med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (se produktresumén för ribavirin). När det ges som kombinationsbehandling ska patienter med nedsatt njurfunktion följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av behandling med ViraferonPeg har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. ViraferonPeg ska därför inte användas hos dessa patienter.

Äldre (≥65 år)

Det finns inte några uppenbart åldersrelaterade effekter på farmakokinetiken för ViraferonPeg. Resultat från äldre patienter som behandlats med engångsdoser med ViraferonPeg tyder inte på att någon justering av dosen ViraferonPeg är nödvändig baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

ViraferonPeg kan användas i kombination med ribavirin till barn 3 år och äldre.

Administreringssätt

ViraferonPeg ska administreras som en subkutan injektion. För särskilda hanteringsanvisningar, se avsnitt 6.6. Patienter kan själva injicera ViraferonPeg om läkaren anser det lämpligt och tillsammans med medicinsk uppföljning efter behov.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra interferoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Allvarlig hjärtsjukdom i anamnesen, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4)
- Allvarliga, försvagande medicinska tillstånd
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen
- Gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenenserad levercirros
- Existerande tyreoidasjukdom som inte kan kontrolleras med konventionell behandling
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS)
- HCV-/hivinfekterade patienter med cirros och Child-Pugh score ≥6
- Kombination av ViraferonPeg med telbivudin.

Pediatrisk population

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

Kombinationsbehandling

Se även produktresumén för ribavirin och boceprevir om ViraferonPeg ges som kombinationsbehandling till patienter med kronisk hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med ViraferonPeg och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden hos dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen försär eller förvärras, eller suicidala eller homicidala tankar identifieras, rekommenderas att behandlingen med ViraferonPeg avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd

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

- Användning av ViraferonPeg hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Bland barn och ungdomar behandlade med interferon alfa-2b i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök mer frekvent än hos vuxna patienter (2,4% vs 1%) både under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Likaså hos vuxna patienter, hade barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, känslomässig labilitet och somnolens).

Patienter med missbruk

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under behandling och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar)

Under behandlingen som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var tillväxtnedgång och tillväxthämning vanligt. Tillgänglig långtidsdata för barn behandlade med kombinationen pegylerat interferon/ribavirin tyder på väsentlig tillväxthämning. Trettiofyra procent (30/94) av försökspersonerna visade >15 percentilers minskning av kroppslängdspercentilen för åldern, 5 år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Bedömning från fall till fall av nytta/risk hos barn

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter.

- Risken ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. I den 5-åriga uppföljande observationsstudien noterades inga belägg för långtidseffekter på sexuell mognad, även om data är begränsade.

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser vid onkologiska indikationer. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla, tog det upp till tre veckor hos ett fåtal patienter innan symtomen försvann fullständigt. I mycket sällsynta fall har kramper förekommit vid höga doser av interferon alfa.

På alla patienter i de utvalda studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades, men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3) är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Akut överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) har i sällsynta fall observerats vid interferon alfa-2b behandling. Om en sådan reaktion uppstår under behandling med ViraferonPeg, ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling omedelbart sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Kardiovaskulära systemet

Som för interferon alfa-2b, ska vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, eller hjärtinfarkt i anamnesen och/eller tidigare eller pågående arytmi sjukdom som erhåller behandling med ViraferonPeg övervakas noggrant. För patienter med hjärtabnormiteter ska elektrokardiogram kontrolleras före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med ViraferonPeg avbryts. De finns inga data på barn eller ungdomar med tidigare hjärtsjukdomar.

Leversvikt

ViraferonPeg ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros. Som med alla interferoner, ska man avbryta behandlingen med ViraferonPeg hos patienter som utvecklar förlängning av koagulationsmarkörer vilket kan vara tecken på leverdekomensation. Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

Feber

Även om feber kan associeras med det influensaliknande syndrom som ofta rapporteras under interferonbehandling, måste andra orsaker till ihållande feber uteslutas.

Hydrering

Attakvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår behandling med ViraferonPeg eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter som behandlas med alfainterferoner. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

Lungförändringar

Lunginfiltrat, pneumoni och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter som behandlas med alfainterferon. Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det bedöms nödvändigt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Omedelbart avbrytande av behandling med

alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

Autoimmun sjukdom

Utveckling av autoantikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för autoimmuna sjukdomar kan ha ökad risk. Patienter med tecken och symtom på autoimmuna sjukdomar ska noggrant undersökas och risk/nytta balansen av fortsatt interferonbehandling ska utredas igen (se även avsnitt 4.4 Sköldkörtelförändringar och avsnitt 4.8). Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

Ögonförändringar

Oftalmologiska förändringar, inklusive retinalblödning, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och ocklusion av retinal artär eller ven, har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning vid behandlingsstart. Alla patienter som klagar på okulära symtom, inklusive förlust av synskärpa eller synfält måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar rekommenderas under behandling med ViraferonPeg, särskilt hos patienter med tillstånd som kan ge upphov till retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertoni. Utsättning av ViraferonPeg ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

Sköldkörtelförändringar

I sällsynta fall har vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med interferon alfa utvecklat tyreoidaeförändringar, antingen hypo- eller hypertyreoidism. Omkring 21% av de barn som behandlats med ViraferonPeg och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH). Ytterligare omkring 2% fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med ViraferonPeg påbörjas, måste TSH-nivåerna bedömas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Under pågående behandling med ViraferonPeg ska nivåerna av TSH kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på tyreoidadysfunktion. Vid tyreoidadysfunktion kan behandling med ViraferonPeg fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalområdet med medicinering. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t ex TSH).

Metabola rubbningar

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer rekommenderas därför.

Samtidig HCV-/hivinfektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidos

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk att utveckla mjölksyraacidos. Försiktighet ska iakttas när ViraferonPeg och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumén för ribavirin).

Leverdekompensation hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion med framskriden cirros

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion som kan vara förenade med en högre risk för leverdekompensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin. Patienter med samtidig infektion som erhåller både antiretroviralbehandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Hos patienter som utvecklar leverdekompensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och HAART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om de flesta kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laboratorievärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med ViraferonPeg och ribavirin tillsammans med zidovudin löper ökad risk att utveckla anemi och därför rekommenderas inte att man ger denna kombination ihop med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4-antal

Hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion finns begränsade data (N=25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttagas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ViraferonPeg och ribavirin.

Samtidig HCV/HBV-infektion

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas.

Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska efter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

Dentala och parodontala tillstånd

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor. Vid långtidsbehandling med kombinationen av ViraferonPeg och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådask att skölja munnen noggrant efteråt.

Organtransplanterade patienter

Säkerheten och effekten av ViraferonPeg enbart eller i kombination med ribavirin för behandling av hepatit C hos lever- eller andra organtransplanterade patienter har inte studerats. Preliminära data visar att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

Övrigt

På grund av rapporter om att interferon alfa kan försämra pågående psoriasissjukdom och sarkoidos rekommenderas användning av ViraferonPeg hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Laboratorietester

Hematologiska standardtester, blodkemi och en test av tyreoidfunktionerna måste genomföras för alla patienter före behandlingsstart. Godtagbara utgångsvärden som kan betraktas som riktlinjer före behandlingen med ViraferonPeg är:

- | | |
|---------------|----------------------------------|
| • Trombocyter | $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofiler | $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ |
| • TSH-nivåer | måste ligga inom normalgränserna |

Utvärdering av laboratorievärdena ska göras under behandlingsvecka 2 och 4 och därefter periodvis efter klinisk bedömning. HCV-RNA ska mätas regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.2).

Monoterapi som långsiktig underhållsbehandling

Det har visats i en klinisk studie att peginterferon alfa-2b givet i låg dos (0,5 µg/kg/vecka) inte är effektivt som ensam underhållsbehandling under lång tid (varaktighet i medel 2,5 år) för prevention av sjukdomsprogression hos patienter med kompenserad cirros som inte svarat på behandling. Ingen statistiskt signifikant effekt på tiden till utveckling av första kliniska episod (dekompenserad leverfunktion, hepatocellulärt karcinom, död och/eller levertransplantation) jämfört med frånvaro av behandling observerades. ViraferonPeg bör därför inte användas som ensam underhållsbehandling under lång tid.

Viktig information om några av hjälpämnen i ViraferonPeg

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Telbivudin

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av ViraferonPeg med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Metadon

Hos patienter med kronisk hepatit C, som släppt på fast underhållsdos med metadon och tidigare inte har behandlats med peginterferon alfa-2b, ökade AUC för R-metadon med omkring 15% (95% KI för AUC estimerad kvot 103 – 128%) när man behandlade med ViraferonPeg 1,5 µg/kg/vecka subkutant i 4 veckor. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd, men patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på ökad sedativ effekt såväl som andningsdepression. Framförallt för patienter, vilka står på en hög dos metadon, ska risken för QTc-förlängning beaktas.

Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidigt administrerade läkemedel

Den potentiella interaktionen mellan peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) och substrat av metabola enzymer utvärderades i tre kliniska farmakologiska studier med upprepad dosering. I dessa studier undersöktes effekterna av upprepade doseringar av peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) hos hepatit C-patienter (1,5 mikrogram/vecka) eller friska personer (1 mikrogram/vecka eller 3 mikrogram/vecka) (**tabell 4**). Någon kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades inte mellan peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) och tolbutamid, midazolam eller dapson, varför dosjustering inte behövs när peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) administreras med läkemedel som metaboliseras av CYP2C9, CYP3A4 och N-acetyltransferas. Samtidig administrering av peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) med koffein eller desipramin ökade exponeringen av koffein och desipramin måttligt. När patienter administreras ViraferonPeg med läkemedel som metaboliseras av CYP1A2 eller CYP2D6 är det osannolikt att omfattningen av minskningen av cytokrom P450-aktivitet har klinisk effekt, förutom med läkemedel som har ett snävt terapeutiskt fönster (**Tabell 5**).

Tabell 4 Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidigt administrerade läkemedel

Samtidigt	Dos peginterferon	Studiepopulation	Kvoten för geometriskt medelvärde (kvot med/utan peginterferon alfa-2b)
-----------	-------------------	------------------	---

administrerat läkemedel	alfa-2b		AUC (90% KI)	C _{max} (90% KI)
Koffein (CYP1A2-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrometorfan-hydrobromid (CYP2D6 och CYP3A-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramin (CYP2D6-substrat)	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (CYP3A4-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferas-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Beräknat från urindata samlat under ett 48-timmarsintervall

Beräknat från urindata samlat under ett 24-timmarsintervall

Tabell 5 Försiktighetsåtgärder vid samtidig administrering (ViraferonPeg ska ges med försiktighet vid samtidig administrering med följande läkemedel)

Läkemedel	Tecken, symptom och behandling	Mekanism och riskfaktorer
Teofyllin	Samtidig administrering av teofyllin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av teofyllin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av teofyllin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för teofyllin bör användas som stöd vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	Metabolism av teofyllin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP1A2.
Tioridazin	Samtidig administrering av tioridazin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av tioridazin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med tioridazin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för tioridazin bör användas som stöd	Metabolism av tioridazin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP2D6.

	vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	
Teofyllin, Antipyrin, Warfarin	Förhöjda blodkoncentrationer av dessa läkemedel har rapporterats när de administreras i kombination med andra interferonpreparat och försiktighet bör därför vidtas.	Metabolism av andra läkemedel i levern kan komma att undertryckas.
Zidovudin	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan suppressiv effekt på benmärgsfunktionen förstärkas och förvärrad reduktion av blodkroppar, såsom minskat antal vita blodkroppar, kan förekomma.	Verkningsmekanismen är okänd, men det anses att båda läkemedlen har benmärgsdepressiva effekter.
Immunsuppressiv behandling	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan effekten av immunsuppressiv behandling försvagas hos transplanterade (njure, benmärg, etc.) patienter.	Avstötningsreaktioner av transplantat anses kunna induceras.

Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ViraferonPeg och ribavirin i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Samtidig HCV-/hivinfektion

Nukleosidanaloger

Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar ribavirin mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosidanaloger *in vitro*. Denna aktinhet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av ribavirin och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har rapporterats (se produktresumén för ribavirin).

Förvärrad anemi förorsakad av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är utredd. Samtidigt användande av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte beroende på en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med känd tidigare zidovudin-inducerad anemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

ViraferonPeg rekommenderas endast för användning hos fertila kvinnor som använder effektiva preventivmedel under behandlingen.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos partner till manliga patienter som tar ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Interferon alfa-2b har visat sig vara abortframkallande hos primater. ViraferonPeg orsakar troligtvis också denna effekt.

Risken för människa är ökad.

ViraferonPeg ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditet, därför är ribavirinbehandling kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data avseende potentiella effekter av behandling med ViraferonPeg på fertilitet hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som blir trötta, sömniga eller förvirrade under behandling med ViraferonPeg, ska rådas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna

Trippelbehandling

Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling och monoterapi

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna, som rapporterats under kliniska prövningar med ViraferonPeg i kombination med ribavirin hos vuxna och som har setts hos mer än hälften av studiepatienterna var trötthet, huvudvärk och reaktioner vid injektionsstället. Andra biverkningar som rapporterats hos mer än 25% av patienterna inkluderade illamående, frossa, insomni, anemi, feber, myalgi, asteni, smärta, alopeci, anorexi, viktminskning, depression, utslag och irritabilitet. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var huvudsakligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad och kunde hanteras utan dosjustering eller avbrytande av behandlingen. Trötthet, alopeci, klåda, illamående, anorexi, viktminskning, irritabilitet och sömnlöshet inträffade i en märkbart lägre grad hos patienter som behandlades med ViraferonPeg monoterapi jämfört med de patienter som fick kombinationsbehandling (se **tabell 6**).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos vuxna i kliniska prövningar eller under marknadsföringen hos patienter som behandlades med peginterferon alfa-2b, inklusive ViraferonPeg monoterapi eller ViraferonPeg och ribavirin. Dessa biverkningar är listade i **tabell 6** enligt systemorganklasser och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos vuxna i kliniska prövningar eller efter marknadsföringen hos patienter behandlade med peginterferon alfa-2b inklusive ViraferonPeg monoterapi eller ViraferonPeg + ribavirin

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion*, faryngit*
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, övre luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit
Mindre vanliga:	Reaktion på injektionsstället, nedre luftvägsinfektion
Ingen känd frekvens:	Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocytaplasi
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos
Ingen känd frekvens:	Akuta överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, anafylaxi och anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura, systemisk lupus erythematosus
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreoidism, hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hypokalcemi, hypernatremi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi
Sällsynta:	Diabetisk ketoacidos
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression*, emotionell labilitet*, nedsatt koncentrationsförmåga, insomni*
Vanliga:	Aggression, agitation, ilska, humörförändringar, onormalt beteende, nervositet, sömnproblem, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykos, hallucinationer, panikattack
Sällsynta:	Bipolära sjukdomar
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord, maniska tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, förvirring, neuralgi, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, uppmärksamhetsstörningar, tremor, dysgeusi
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper
Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, encefalopati
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförslamning, mononeuropatier
Ögon	
Vanliga:	Synrubbningar, dimsyn, fotofobi, konjunktivit, ögonirritation, tårkörtelrubbning, ögonsmärta, torra ögon
Mindre vanliga:	Bomullsexsudat
Sällsynta:	Förlust av synskärpa eller av synfält, retinalblödning, retinopati, ocklusion av retinalartär, ocklusion av retinalven, optisk neurit,

	papillödem, makulaödem
Ingen känd frekvens:	Serös retinalavlossning
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Hörselnedsättning/-förlust, tinnitus, vertigo
Mindre vanliga:	Öronsmärta
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer, takykardi
Mindre vanliga:	Myokardinfarkt
Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt, kardiomyopati, arytmier, perikardit
Mycket sällsynta:	Hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, vällningar
Sällsynta:	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné*, hosta*
Vanliga:	Dysfoni, näsblödning, andningsbesvär, bronkospasmer, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
Ingen känd frekvens:	Lungfibros, pulmonell arteriell hypertension*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar*, illamående, buksmärta, diarré, muntorrhet*
Vanliga:	Dyspepsi, gastroesofagal reflux, stomatit, munsår, glossodynier, blödande tandkött, förstoppning, flatulens, hemorrojder, kejlit, utspänd buk, gingivit, glossit, tandproblem
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit
Ingen känd frekvens:	Pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Hypertrofi, icterus, hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Pruritus*, torr hud*, utslag*
Vanliga:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, dermatit, erytematösa utslag, eksem, nattliga svettningar, hyperhidros, akne, furunkulos, erytem, urtikaria, onormal hårstruktur, nagelbesvär
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys, myosit, reumatoid artrit
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Amenorré, smärta i bröstet, menorrhagi, menstruationsrubbningar, ovarialrubbningar, vaginala besvär, sexuell dysfunktion, prostatit, erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktion vid injektionsstället*, inflammation vid injektionsstället, trötthet, asteni, irritabilitet, frossa, feber, influensaliknande symtom,

	smärta
Vanliga:	Smärta i bröstkorgen, obehagskänsla i bröstkorgen, smärta vid injektionsstället, sjukdomskänsla, ansiktsödem, perifert ödem, känner sig onormal, törst
Sällsynta:	Nekros vid injektionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktminskning

* Dessa biverkningar var vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) i kliniska prövningar hos patienter behandlade med ViraferonPeg monoterapi.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar hos vuxna

De flesta fall av neutropeni och trombocytopeni var milda (WHO grad 1 eller 2). Det fanns en del allvarliga fall av neutropeni hos patienter som behandlades med den rekommenderade dosen ViraferonPeg i kombination med ribavirin (WHO grad 3; 39 patienter av 186 [21%] och WHO grad 4; 13 patienter av 186 [7%]).

I en klinisk studie rapporterade ungefär 1,2% av de patienter som behandlades med ViraferonPeg eller interferon alfa-2b i kombination med ribavirin livshotande psykiatriska händelser under behandlingen. Dessa händelser inkluderade självmordstankar och självmordsförsök (se även avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom.

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

Oftalmologiska förändringar som har rapporterats i sällsynta fall med alfainterferoner inkluderar retinopati (inklusive makulaödem), retinalblödning, ocklusion av retinalartär, ocklusion av retinalven, bomullsexsudat, förlust av synskärpa eller av synfält, opticusneurit och papillödem (se avsnitt 4.4).

En stor variation av autoimmuna och immunmedierade förändringar har rapporterats för alfainterferoner inklusive sköldkörtelförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier och Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (se även avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

För patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får ViraferonPeg i kombination med ribavirin, har andra biverkningar (som inte rapporterats hos patienter med monoinfektion) rapporterats i studier med en frekvens på $> 5\%$. Dessa var: oral candidiasis (14%), förvärvad lipodystrofi (13%), minskat antal CD4-lymfocyter (8%), minskad aptit (8%), ökat gamma-glutamyltransferas (9%), ryggsmärta (5%), ökat blodamylas (6%), ökad mjölksyra i blodet (5%), cytolytisk hepatit (6%), ökat lipas (6%) och smärta i extremiteter (6%).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Mitokondriell toxicitet

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis har rapporterats hos hivpositiva patienter som erhåller NRTI-regim och tillägg av ribavirin för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, kunde flertalet behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas i förtid (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll ViraferonPeg i kombination med ribavirin än hos patienter som erhöll interferon alfa-2b i kombination med ribavirin. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning av totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm^3 hos 4% (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under $50\,000/\text{mm}^3$ sågs hos 4% (8/194) av de patienter som erhöll ViraferonPeg tillsammans med ribavirin. Anemi (hemoglobin $<9,4 \text{ g/dl}$) rapporterades hos 12% (23/194) av de patienter som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin.

Minskning av CD4-lymfocyter

Behandling med ViraferonPeg i kombination med ribavirin åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+-celler inom de första 4 veckorna utan minskning av CD4+-celler i procent. Minskningen av antalet CD4+-celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytning av behandling. Användning av ViraferonPeg i kombination med ribavirin visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hiv-viremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N=25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion och med antal CD4+-celler $<200/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.4).

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ViraferonPeg i kombination med ribavirin.

Pediatrik population

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) som fått kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin, krävdes dosjustering hos 25% av patienterna, vanligast på grund av anemi, neutropeni och viktminskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling upp till 48 veckor med ViraferonPeg och ribavirin observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktminskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades ($<$ tredje percentilen hos 70% av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt- respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20% av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet $<$ tredje percentilen). Nitiofyra av 107 barn deltog under 5-åriga långtidsuppföljningsstudien. Effekterna på tillväxt var mindre hos de barn som behandlades i 24 veckor än hos de som behandlades i 48 veckor. Från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen hos barn som behandlades i 24 eller 48 veckor, minskade kroppslängdspercentilen för åldern med 1,3 respektive 9,0 percentiler. Tjugofyra procent av barnen (11/46) som behandlades i 24 veckor och 40% av barnen (19/48) som behandlades i 48 veckor hade >15 percentilers minskning i kroppslängd för åldern från förbehandling till slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen jämfört med percentilerna vid baseline under förbehandling. Elva procent av barnen (5/46) som behandlades i 24 veckor och 13% av barnen (6/48) som behandlades i 48 veckor observerades ha en minskning från baseline under förbehandling på >30 kroppslängdspercentiler för åldern vid slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen. Avseende vikt, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade viktpercentiler för åldern med 1,3 respektive 5,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Avseende BMI, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade BMI-percentiler för åldern med 1,8 respektive 7,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen efter 1 års uppföljning var mest framträdande hos barn i förpuberteten. Minskningen av kroppslängd, vikt och BMI z-värde som observerades under behandlingsfasen jämfört med en

normalpopulation återhämtades inte fullständigt vid slutet av långtidsuppföljningsperioden hos barn som behandlades i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i behandlingsfasen av denna studie var feber (80%), huvudvärk (62%), neutropeni (33%), trötthet (30%) anorexi (29%) och erytem vid injektionsstället (29%). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7% (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1%), smärta i extremitet (1%), huvudvärk (1%), neutropeni (1%) och feber (4%). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8%), aggression (3%), ilska (2%), depression/nedstämdhet (4%) och hypotyreoidism (3%) samt att 5 patienter fick levotyroxinbehandling för hypotyreoidism/förhöjt TSH.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades i den kliniska studien på barn och ungdomar som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Dessa biverkningar är listade i **tabell 7** enligt systemorganklasser och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin

Infektioner och infestationer	
Vanliga:	Svampinfektion, influensa, oral herpes, otitis media, streptokockfaryngit, nasofaryngit, bihåleinflammation
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit, urinvägsinfektion, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, leukopeni, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi, minskad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga:	Själv mordstankar ^s , självmordsförsök ^s , depression, aggressivt beteende, affektlabilitet, ilska, agitation, ångest, förändrad sinnesstämning, rastlöshet, nervositet, insomni
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, nedstämdhet, emotionell störning, rädsla, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Dysgeusi, synkope, störd uppmärksamhet, somnolens, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, parestesi, hypoestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, tremor
Ögon	
Vanliga:	Ögonsmärta
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer, takykardi
Blodkärl	

Vanliga:	Vallningar
Mindre vanliga:	Hypotension, pallor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Hosta, näsblödning, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär, rinorré
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, illamående
Vanliga:	Diarré, aftös stomatit, keilosis, sår i munslemhinnan, magbesvär, oral smärta
Mindre vanliga:	Dyspepsi, gingivit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, torr hud
Vanliga:	Pruritus, utslag, erytematösa utslag, eksem, akne, erytem
Mindre vanliga:	Fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, hudexfoliation, pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudmissfärgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi
Vanliga:	Muskuloskeletal smärta, smärta i extremitet, ryggsmärta
Mindre vanliga:	Muskelkontraktur, muskelryckning
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Flickor: Dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Erytem vid injektionsstället, röthet, feber, stelhet, influensaliknande sjukdom, asteni, smärta, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Reaktion vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, röthet vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, köldkänsla
Mindre vanliga:	Smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, ansiktssmärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktnedgång för åldern)
Vanliga:	Ökat tyreoidestimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar	
Mindre vanliga:	Kontusion

[§] klasseffekt av produkter som innehåller interferon-alfa - rapporterat med standard interferonbehandling hos vuxna och barn, med ViraferonPeg rapporterat hos vuxna patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos barn och ungdomar

De flesta förändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med ViraferonPeg och ribavirin var mindre eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2). Förändringar i laboratorievärden observerades hos några av patienterna i den kliniska studien med ViraferonPeg i kombination med ribavirin, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Doser upp till 10,5 gånger den avsedda dosen har rapporterats. Den högsta dagliga dos som rapporterats är 1 200 mikrogram på en dag. I allmänhet överensstämmer de biverkningar som man sett i fall av överdosering med ViraferonPeg med den kända säkerhetsprofilen för ViraferonPeg; biverkningarnas svårighetsgrad kan emellertid öka. Standardmetoder för att öka eliminationen av läkemedlet, t.ex. dialys, har inte visat sig användbara. Det finns ingen specifik antidot för ViraferonPeg; symptomatisk behandling och noggrann övervakning av biverkningarna rekommenderas därför i händelse av överdosering. Förskrivande läkare rekommenderas att vända sig till Giftinformationscentralen (tel. 112).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, Interferoner, ATC-kod: L03AB11

Rekombinant interferon alfa-2b är kovalent konjugerat med monomerk polyetylglykol med en genomsnittlig substitutionsnivå på 1 mol polymer/mol protein. Den genomsnittliga molekyllmassan är ungefär 31 300 dalton av vilken proteindelen utgör ungefär 19 300.

Verkningsmekanism

In vitro och *in vivo* studier tyder på att den biologiska aktiviteten hos ViraferonPeg kommer från dess interferon alfa-2b-del.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Vissa arter av apor, t ex Rhesusapor, är emellertid mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

När interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, inklusive inhibering av virusreplikation i virusinfekterade celler, hämning av cellproliferation och immunmodulerande effekt såsom förhöjd fagocytisk aktivitet hos makrofager och förhöjd specifik cytotoxisk effekt hos lymfocyter. Någon eller alla dessa verkningsmekanismer kan bidra till interferoners terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även virusreplikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Detta inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virusen oförmögna att lämna cellen.

Farmakodynamisk effekt

Farmakodynamiken för ViraferonPeg utvärderades i en singeldosstudie med friska personer genom att undersöka förändringar av oral temperatur, koncentrationen av effektorproteiner såsom neopterin och 2'-5'-oligoadenylsyntetas (2'5'-OAS) i serum, såväl som antal vita blodkroppar och neutrofiler vid stigande doser. Personer som behandlades med ViraferonPeg fick lätta dosrelaterade höjningar av kroppstemperaturen. Efter engångsdoser av ViraferonPeg mellan 0,25 och 2,0 mikrogram/kg/vecka, ökade koncentrationen neopterin i serum på ett dosrelaterat sätt. Minskat antal neutrofiler och vita blodkroppar vid slutet av vecka 4 korrelerade med dosen ViraferonPeg.

Klinisk effekt och säkerhet - Vuxna

Trippelbehandling med ViraferonPeg, ribavirin och boceprevir
Se produktresumén för boceprevir.

Monoterapi med ViraferonPeg och dubbelbehandling med ViraferonPeg och ribavirin

Tidigare obehandlade patienter

Två pivotala studier har utförts, en med ViraferonPeg monoterapi (C/I97-010) och en med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (C/I98-580). Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (>30 IE/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan orsak till den kroniska hepatiten, och onormalt serum ALAT.

Totalt 916 tidigare obehandlade patienter med kronisk hepatit C behandlades med ViraferonPeg i monoterapi (0,5, 1,0 eller 1,5 mikrogram/kg/vecka) i ett år med en uppföljningsperiod på sex månader. Därutöver behandlades 303 patienter med interferon alfa-2b (3 miljoner internationella enheter (MIE) tre gånger per vecka) i en jämförande grupp. Denna studie visade att ViraferonPeg var överlägset interferon alfa-2b behandlingen (**tabell 8**).

I studien med ViraferonPeg i kombinationsbehandling behandlades 1 530 tidigare obehandlade patienter i ett år med följande doser:

- ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka) + ribavirin (800 mg/dag), (n=511).
- ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka i en månad följt av 0,5 mikrogram/kg/vecka i 11 månader) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag), (n=514).
- Interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag), (n=505).

I denna studie var kombinationen med ViraferonPeg (1,5 mikrogram/kg/vecka) och ribavirin signifikant mer effektiv än kombinationen med interferon alfa-2b och ribavirin (**tabell 8**), särskilt hos patienter infekterade med genotyp 1 (**tabell 9**). Bestående behandlingssvar utvärderades genom behandlingssvaret sex månader efter avslutad behandling.

HCV-genotyp och virusmängd vid baseline är prognostiska faktorer som man vet påverkar behandlingssvaret. Behandlingssvaret i denna studie visade sig emellertid också vara beroende av den ribavirindos som gavs i kombination med ViraferonPeg eller interferon alfa-2b. För de patienter som fick ribavirin >10,6 mg/kg (800 mg till en normalpatient som väger 75 kg), oavsett genotyp och virusmängd, visade sig behandlingssvaret vara signifikant högre än hos de patienter som fick ribavirin ≤10,6 mg/kg (**tabell 9**), medan behandlingssvaret hos patienter som fick ribavirin >13,2 mg/kg var ännu högre.

Tabell 8 Bestående virologiska behandlingssvar (% HCV negativa patienter)

Behandling	ViraferonPeg monoterapi				ViraferonPeg + ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Antal patienter	304	297	315	303	511	514	505
Behandlingssvar efter avslutad behandling	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Bestående behandlingssvar	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg

I Interferon alfa-2b 3 MIE

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

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 till 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

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

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

Tabell 9 Bestående behandlingssvar ViraferonPeg + ribavirin (med avseende på ribavirindos, genotyp och virusmängd)

HCV genotyp	Ribavirindos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alla genotyper	Alla	54%	47%	47%

	≤10,6	50%	41%	27%
	>10,6	61%	48%	47%
Genotyp 1	Alla	42%	34%	33%
	≤10,6	38%	25%	20%
	>10,6	48%	34%	34%
Genotyp 1 ≤600 000 IE/ml	Alla	73%	51%	45%
	≤10,6	74%	25%	33%
	>10,6	71%	52%	45%
Genotyp 1 >600 000 IE/ml	Alla	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%
	>10,6	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Alla	82%	80%	76%
	≤10,6	79%	73%	70%
	>10,6	88%	80%	80%

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

P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 till 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 MIE) + ribavirin (1 000/1 200 mg)

I ViraferonPeg monoterapistudien var livskvaliteten i allmänhet mindre påverkad av ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg än både ViraferonPeg 1,0 mikrogram/kg en gång per vecka eller interferon alfa-2b 3 MIE tre gånger per vecka.

I en enskild studie fick 224 patienter med genotyp 2 eller 3 ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med ribavirin 800 mg – 1 400 mg p.o. i 6 månader (baserat på kroppsvikt fick endast tre patienter som vägde >105 kg doser på 1 400 mg) (tabell 10). Tjugofyra % hade överbryggande fibros eller cirros (Knodell 3/4).

Tabell 10 Virologiskt svar vid avslutad behandling, bestående virologiskt svar och recidiv per HCV genotyp och virusmängd

	ViraferonPeg 1,5 mg/kg en gång i veckan plus ribavirin 800-1 400 mg/dag		
	Svar vid avslutad behandling	Bestående virologiskt svar	Recidiv
Alla patienter	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤600 000 IE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
>600 000 IE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤600 000 IE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
>600 000 IE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Alla patienter som hade ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vid uppföljningsbesöket vecka 12 och som saknade data vid uppföljningsbesöket vecka 24 betraktades som att de hade bestående svar. Alla patienter som saknade data vid och efter uppföljningsbesöket vecka 12 betraktades vid vecka 24 som att de inte svarade.

Den 6 månader långa behandlingsperioden i denna studie tolererades bättre än ett års behandling i den totala kombinationsstudien, 5% vs 14% avbröt, 18% vs 49% dosjusterades.

I en icke-jämförande studie fick 235 patienter med genotyp 1 och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med en viktanpassad mängd ribavirin. Det totala bestående behandlingssvaret efter en behandlingsperiod på 24 veckor var 50%. Fyrtioen procent av patienterna (97/235) hade ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid behandlingsvecka 4 och 24. I denna undergrupp var det bestående virologiska behandlingssvaret 92% (89/97). Det höga bestående behandlingssvaret i denna undergrupp av patienter identifierades i en interimsanalys (n=49) och är prospektivt bekräftad (n=48).

Begränsade historiska data tyder på att behandling i 48 veckor kan vara förknippad med ett högre bestående behandlingssvar (11/11) och med en lägre risk för relaps (0/11 jämfört med 7/96 efter 24 veckors behandling).

En stor randomiserad studie jämförde säkerhet och effekt av behandling i 48 veckor med två behandlingsarmar ViraferonPeg/ribavirin [ViraferonPeg 1,5 µg/kg och 1 µg/kg subkutant en gång i veckan, båda i kombination med ribavirin 800 och 1 400 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] och peginterferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång i veckan med ribavirin 1 000 till 1 200 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] hos 3 070 tidigare obehandlade vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1. Behandlingssvaret mättes som bestående virologiskt svar, vilket definieras som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter avslutad behandling (se **tabell 11**).

Tabell 11 Virologiskt svar behandlingsvecka 12, svar vid slutet av behandlingen, relapsfrekvens* och bestående virologiskt svar

Behandlingsgrupp	% (antal) patienter		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA behandlings- vecka 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Svar vid slutet av behandlingen	53 (542/1 019)	49 (506/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	26 (95/475)	32 (193/612)
Bestående virologiskt svar	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Bestående virologiskt svar hos patienter med ej påvisbart HCV- RNA behandlingsvecka 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA-PCR-bestämning, med en nedre kvantifieringsgräns på 27 IE/ml

Uteblivet virologiskt svar behandlingsvecka 12 (påvisbart HCV-RNA med en < 2 log₁₀ reduktion från baseline) var ett kriterium för att avbryta behandlingen.

I alla tre behandlingsgrupperna var det bestående virologiska svaret likartat. Hos patienter av afro-amerikanskt ursprung (vilket är känt för att vara en dålig prognostisk faktor för eliminering av HCV), resulterade behandling med ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/ribavirin i kombination i ett högre bestående virologiskt svar jämfört med ViraferonPeg 1 µg/kg. Med ViraferonPeg 1,5 µg/kg plus ribavirin var det bestående virologiska svaret lägre hos patienter med cirros, hos patienter med normala ALAT-nivåer, hos patienter med en virusmängd på >600 000 IE/ml vid baseline och hos patienter >40 år. Kaukasiska patienter hade ett högre bestående virologiskt svar jämfört med afroamerikanerna. Bland patienter med icke påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen var frekvensen relaps 24%.

Förutsägbarhet för bestående virologiskt svar – tidigare obehandlade patienter: Virologiskt svar vecka 12, definierat som en sänkning med åtminstone 2-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Virologiskt svar vecka 4, definierat som en sänkning med åtminstone 1-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Dessa tidpunkter (behandlingsvecka 4 och behandlingsvecka 12) har visat sig vara förutsägbara för bestående svar (**tabell 12**).

Tabell 12 Förutsägbart värde för virologiskt svar under behandling med ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1 400 mg som kombinationsbehandling

	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlings- vecka	Inget bestående svar	Negativt förutsägbart värde	Svar behandlings- vecka	Bestående svar	Positivt förutsägbart värde
Genotyp 1*						
Vecka 4*** (n=950)						
HCV-RNA-negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)

HCV-RNA-negativ eller ≥1 logs minskning i virusmängd	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Vecka 12*** (n=915)						
HCV-RNA-negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA-negativ eller ≥2 logs minskning i virusmängd	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Vecka 12 (n=215)						
HCV-RNA-negativ eller ≥2 logs minskning i virusmängd	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotyp 1 får 48 veckors behandling

** Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

*** De visade resultaten kommer från en enstaka tidpunkt. En patient kan saknas eller ha haft ett annat resultat vecka 4 eller vecka 12.

[†] Följande kriterier användes i protokollet: Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $\leq \log_{10}$ från baseline ska patienterna avbryta behandlingen. Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $\geq 2\log_{10}$ från baseline ska HCV-RNA bestämmas igen vecka 24 och om det då är positivt ska patienterna avbryta behandlingen.

Det negativa prediktiva värdet för bestående behandlingssvar hos patienter behandlade med ViraferonPeg monoterapi var 98%.

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **Tabell 13**. Studie 1 (P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen ViraferonPeg (1,5 µg/kg/vecka) plus ribavirin (800 mg/dag) eller interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen ViraferonPeg (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingsdurationen var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag av patienter med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\ 000$ Hb/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

Tabell 13. Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med ViraferonPeg i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ vecka) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	ViraferonPeg (100 eller 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1,	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007

4						
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi-square test.

b: p-värde baserat på chi-square test.

c: patienter <75 kg erhöill ViraferonPeg 100 µg/vecka och patienter ≥75 kg erhöill ViraferonPeg 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter <60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter >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.

Histologiskt behandlingssvar: Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöills för 210 av 412 patienter (51%). Både Metavir score och Ishak grad minskade bland patienter som behandlades med ViraferonPeg i kombination med ribavirin. Denna minskning var signifikant för dem som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för dem som inte svarade. Beträffande aktivitet förbättrades ungefär en tredjedel av patienterna med bestående behandlingssvar och ingen försämrades. Ingen förbättring beträffande fibros sågs i denna studie. Steatos förbättrades signifikant hos patienter med HCV-genotyp 3-infektion.

Förnyad behandling med ViraferonPeg/ribavirin efter tidigare behandlingssvikt

I en icke-jämförande studie fick 2 293 patienter med måttlig till svår fibros, som inte svarat på tidigare behandling med kombinationen alfa interferon/ribavirin, förnyad behandling med ViraferonPeg, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gång i veckan, i kombination med en individualiserad mängd ribavirin. Tidigare behandlingssvikt definierades som relaps eller uteblivet behandlingssvar (HCV-RNA positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling).

Patienter som var HCV-RNA-negativa vid behandlingssvikt 12 fortsatte behandlingen i 48 veckor och följdes upp 24 veckor efter behandlingen. Behandlingssvar vecka 12 definierades som ej påvisbar HCV-RNA efter 12 veckors behandling. Bestående virologiskt svar definieras som icke påvisbara nivåer av HCV-RNA 24 veckor efter behandling (Tabell 14).

Tabell 14 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt

	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall
Alla patienter	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Tidigare behandlingssvar					
Relaps	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
Genotyp 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
Genotyp 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
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258)	12,4 (59/476)	44,1 (26/59)	13,6 (188/1 385)

		49,0, 64,9		27,4, 60,7	11,2, 15,9
Genotyp 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 (123/1 242) 7,7, 12,1
Genotyp 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
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5, 16,1
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (205/367) 40,6, 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 fibros score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	52,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,1 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Baseline virusmängd					
Hög virusmängd (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/286) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Låg virusmängd (≤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

Uteblivet behandlingssvar definieras som serum/plasma HCV-RNA-positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling. Plasma HCV-RNA mäts med ett forskningsbaserat kvantitativt polymeraskedjereaktionstest (PCR) av ett centralt laboratorium.

*ITT-populationen omfattar patienter för vilka åtminstone 12 veckor av tidigare behandling inte kunde bekräftas.

Totalt hade endast 36% (821/2 286) av patienterna ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid vecka 12 av behandlingen mätt genom ett forskningsbaserat test (gräns för detektion 125 IE/ml). I denna subgrupp, var graden för bestående virologiskt svar 56% (463/823). För patienter, med tidigare behandlingssvikt med icke-peglyerat interferon eller peglyerat interferon och negativa vid vecka 12, var graden för bestående behandlingssvar 59% respektive 50%. Av 480 patienter med >2 log minskning i virusmängd men påvisbar virusmängd vecka 12, fortsatte totalt 188 patienter behandlingen. Hos dessa patienter var det bestående virologiska svaret 12%.

Patienter med uteblivet behandlingssvar på tidigare behandling med peglyerat interferon alfa/ribavirin hade mindre sannolikhet att svara vecka 12 på förnyad behandling än patienter med uteblivet behandlingssvar på icke-peglyerat interferon alfa/ribavirin (12,4% vs 28,6%). Om svar erhöles vecka 12 var det emellertid liten skillnad avseende bestående virologiskt svar oavsett tidigare behandling eller tidigare svar.

Långtidsdata avseende effekt - vuxna

I en stor långtidsuppföljningsstudie tog man in 567 patienter efter behandling i en tidigare studie med ViraferonPeg (med eller utan ribavirin). Syftet med studien var att utvärdera hur länge man hade ett bestående virologiskt svar och mäta betydelsen av fortsatt virusfrihet för det kliniska resultatet. 327 patienter fullföljde minst 5 års långtidsuppföljning och bara 3 av 366 patienter med virusfrihet fick relaps under studien. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt svar under 5 år för alla patienter är 99% (95% CI: 98-100%). Fortsatt virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med ViraferonPeg (med eller utan ribavirin) resulterar i långtidsclearance av virus och därmed utläkning av leverinfektionen och att patienten blir kliniskt "botad" från kronisk HCV. Det hindrar emellertid inte att patienter med cirros får leveråkommor (inklusive levercarcinom).

Klinisk effekt och säkerhet – pediatrik population

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA inkluderades i en multicenterprövning och behandlades med ribavirin 15 mg/kg per dag plus ViraferonPeg 60 µg/m² en gång i veckan under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter avslutad behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52% flickor, 89% med kaukasiskt ursprung, 67% med HCV-genotyp 1 och 63% <12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ViraferonPeg och ribavirin noga göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 15**.

Tabell 15 Bestående virologiskt svar (n^{a,b} (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla patienter n=107

	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	—	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	—
Genotyp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	—	4/5 (80%)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal patienter med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd (≥600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Långtidseffekt – pediatrik population

En fem år lång uppföljande observationsstudie inkluderade 94 barn med kronisk hepatit C efter behandling i en multicenterstudie. Sextiotre av dessa hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret (SVR) och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet 24 veckor efter avslutad 24- eller 48-veckorsbehandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Åttiofem procent (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86% (54/63) av de med ett bestående svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående svar fick relaps under 5-årsuppföljningen.

Farmakokinetiska egenskaper

ViraferonPeg är ett välkaraktäriserat polyetylenglykolmodifierat ("pegylerat") derivat av interferon alfa-2b och består främst av monopegylerade species. Halveringstiden i plasma för ViraferonPeg är förlängd jämfört med icke-pegylerat interferon alfa-2b. ViraferonPeg kan depegyleras till fritt interferon alfa-2b. Den biologiska aktiviteten hos den pegylerade isomeren är kvalitativt jämförbar men svagare än hos fritt interferon alfa-2b.

Efter subkutan administrering uppnås maximala serumkoncentrationer mellan 15-44 timmar efter dosering och kvarstår i upp till 48-72 timmar efter administrering.

Ökningen av $C_{\max}$ och AUC för ViraferonPeg är dosrelaterad. Medelvärde för den skenbara distributionsvolymen är 0,99 l/kg.

Vid upprepad dosering sker en ackumulering av immunoreaktiva interferoner. Det är emellertid endast en svag ökning av biologisk aktivitet mätt genom en bioassay.

Medelvärde (standardavvikelse) för halveringstiden för eliminering av ViraferonPeg är ungefär 40 timmar (13,3 timmar), med clearance på 22,0 ml/timme/kg. Mekanismerna bakom clearance för interferoner hos människa är inte fullt klarlagda. Eliminering via njurarna kan emellertid stå för en mindre del (ungefär 30%) av clearance för ViraferonPeg.

Nedsatt njurfunktion

Njurclearance tycks stå för 30% av totala clearance för ViraferonPeg. I en singeldosstudie (1,0 mikrogram/kg) hos patienter med nedsatt njurfunktion, ökade $C_{\max}$, AUC och halveringstiden i relation till graden av nedsatt njurfunktion.

Vid flerdosbehandling med ViraferonPeg (1,0 mikrogram/kg subkutan administrerat varje vecka i fyra veckor) minskar clearance av ViraferonPeg i snitt med 17% hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/minut) och i snitt med 44% hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/minut) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Baserat på singeldosdata var clearance jämförbar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som inte fick dialys och hos patienter som fick hemodialys. ViraferonPeg-dosen vid monoterapi bör minskas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Patienter med kreatininclearance <50 ml/minut får inte behandlas med ViraferonPeg i kombination med ribavirin (dubbel- eller trippelbehandling) (se avsnitt 4.3).

På grund av en påfallande inter-patientvariabilitet av interferonfarmakokinetiken rekommenderas noggrann övervakning av patienter med gravt nedsatt njurfunktion under behandlingen med ViraferonPeg (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ViraferonPeg har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥65 år)

Farmakokinetiken för ViraferonPeg efter en subkutan singeldos på 1,0 mikrogram/kg påverkades inte av ålder. Data tyder inte på att någon förändring av ViraferonPeg-dosen är nödvändig baserat på stigande ålder.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av ViraferonPeg och ribavirin (kapslar och oral lösning) till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen 60 µg/m²/vecka, ViraferonPeg anpassad efter kroppsytta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringskvoten under doseringsintervallen vara 58% (90% KI: 141 - 177%), högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 µg/kg/vecka.

Interferonneutraliserande faktorer

Test av interferonneutraliserande faktorer utfördes på serumprover från patienter som erhöll ViraferonPeg i kliniska studier. Interferonneutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar interferonets antivirala aktivitet. Kliniskt förekom neutraliserande faktorer hos 1,1% av de patienter som erhöll ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg.

Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ViraferonPeg

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier sågs inte i toxicitetsstudier på apa. Dessa studier var begränsade till fyra veckor på grund av att det bildas antikroppar mot interferon hos de flesta apor.

Reproduktionsstudier med ViraferonPeg har inte utförts. Interferon alfa-2b har visat sig vara abortframkallande hos primater. Det är troligt att även ViraferonPeg orsakar denna effekt. Effekter på fertilitet har inte utvärderats. Det är inte känt huruvida beståndsdelarna i detta läkemedel utsöndras i mjölk hos försöksdjur eller människa (se avsnitt 4.6 för relevanta humandata vid graviditet och amning). ViraferonPeg visade ingen genotoxisk potential.

Den relativa icke-toxiciteten av monometoxipolyetylenglykol (mPEG), som frigörs från ViraferonPeg genom metabolism *in vivo* har visats i prekliniska akuta och subakuta toxicitetsstudier på gungare och apa, i standardstudier på fosterutveckling och i mutagenicitetstester *in vitro*.

ViraferonPeg och ribavirin

När ViraferonPeg gavs i kombination med ribavirin orsakade det inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna enbart. Den främsta behandlingsrelaterade förändringen var reversibel, mild till måttlig anemi, vars allvarlighetsgrad var större än den för de aktiva substanserna enbart.

Inga studier har utförts på juvenila djur för att undersöka effekterna av behandling med ViraferonPeg på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om ViraferonPeg ska administreras i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Vattenfritt dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Sackaros
Polysorbat 80

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Da blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före beredning

3 år.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 24 timmar vid 2°C - 8°C. Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret och vätskan är båda inneslutna i en tvåkammarcylinderrampull (typ I flintglas) separerade med en brombutylgummikolv. Cylinderrampullen är förseglad i ena änden med en polypropylenhätta innehållande en brombutylgummiinsats och i andra änden med en brombutylgummikolv.

ViraferonPeg tillhandahålls som:

- 1 förfylld penna (CLEARCLICK) innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, 1 nål (påtryckbar), 2 rengöringsservetter
- 4 förfyllda pennor (CLEARCLICK) innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, 4 nålar (påtryckbara), 8 rengöringsservetter
- 12 förfyllda pennor (CLEARCLICK) innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, 12 nålar (påtryckbara), 24 rengöringsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och avfallshandling

ViraferonPeg förfylld injektionspenna ska tas ut ur kylskåpet före användning för att låta injektionsvätskan bli rumstempererad (inte över 25°C).

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld penna (CLEARCLICK) ska beredas med vätskan i tvåkammarcylinderrampullen (vatten för injektionsvätskor) för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje förfylld penna ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa administreringen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 50 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
Varje förfylld penna (CLEARCLICK) ska beredas med vätskan i tvåkammarcylinderrampullen (vatten för injektionsvätskor) för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje förfylld penna ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa administreringen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 80 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna (CLEARCLICK) ska beredas med vätskan i tvåkammarcylinderrampullen (vatten för injektionsvätskor) för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje förfylld penna ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa administreringen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 100 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna (CLEARCLICK) ska beredas med vätskan i tvåkammarcylinderampullen (vatten för injektionsvätskor) för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje förfylld penna ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa administreringen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 120 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna (CLEARCLICK) ska beredas med vätskan i tvåkammarcylinderampullen (vatten för injektionsvätskor) för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje förfylld penna ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa administreringen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 150 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg injiceras subkutant efter att pulvret beretts enligt instruktion, nalen satts på och den föreskrivna dosen ställts in. En fullständig och illustrerad instruktion finns i bilagan till bipacksedeln.

Som för alla parenterala läkemedel ska den beredda lösningen inspekteras före administrering. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar. När dosen har administrerats ska ViraferonPeg förfylld injektionspenna och eventuellt oanvänd lösning i den kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

EU/1/00/132/031

EU/1/00/132/032

EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

EU/1/00/132/035

EU/1/00/132/036

EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

EU/1/00/132/039

EU/1/00/132/040

EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

EU/1/00/132/043
EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 29 maj 2000
Datum för senast förnyat godkännande: 29 maj 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktivt innehållsämne av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga 1. Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- Riskhanteringsplan**

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

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKFOLJET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 50 mikrogram

1. LÄKEMEDELST NAMN

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b

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

En injektionsflaska med pulver innehåller 50 mikrogram peginterferon alfa-2b och ger
50 mikrogram/0,5 ml med peginterferon alfa-2b efter beredning enligt rekommendation

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80. En
ampull med vätska innehåller 0,7 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar
och 4 rengöringsservetter
6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska
12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
50 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

Efter att dosen tagits ut, ska eventuell kvarvarande lösning kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/001 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska)
EU/1/00/132/002 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta,
2 injektionsnålar och 1 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/003 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/004 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor,
8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/005 (6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/026 (12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor,
24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ViraferonPeg 50 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg 50 mikrogram – injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 80 mikrogram

1. LÄKEMEDELST NAMN

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b

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

En injektionsflaska med pulver innehåller 80 mikrogram peginterferon alfa-2b och ger
80 mikrogram/0,5 ml med peginterferon alfa-2b efter beredning enligt rekommendation

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80. En
ampull med vätska innehåller 0,7 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar
och 4 rengöringsservetter
6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska
12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
80 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

Efter att dosen tagits ut, ska eventuell kvarvarande lösning kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/006 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska)
EU/1/00/132/007 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta,
2 injektionsnålar och 1 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/008 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/009 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor,
8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/010 (6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/027 (12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor,
24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ViraferonPeg 80 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg 80 mikrogram – injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 100 mikrogram

1. LÄKEMEDELST NAMN

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b

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

En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mikrogram peginterferon alfa-2b och ger
100 mikrogram/0,5 ml med peginterferon alfa-2b efter beredning enligt rekommendation

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80. En
ampull med vätska innehåller 0,7 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar
och 4 rengöringsservetter
6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska
12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
100 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

Efter att dosen tagits ut, ska eventuell kvarvarande lösning kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/011 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska)
EU/1/00/132/012 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta,
2 injektionsnålar och 1 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/013 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/014 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor,
8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/015 (6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/028 (12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor,
24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ViraferonPeg 100 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg 100 mikrogram – injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLUME ELLER PER ENHET

100 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 120 mikrogram

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b

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

En injektionsflaska med pulver innehåller 120 mikrogram peginterferon alfa-2b och ger
120 mikrogram/0,5 ml med peginterferon alfa-2b efter beredning enligt rekommendation

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80. En
ampull med vätska innehåller 0,7 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar
och 4 rengöringsservetter
6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska
12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
120 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

Efter att dosen tagits ut, ska eventuell kvarvarande lösning kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/016 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska)
EU/1/00/132/017 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta,
2 injektionsnålar och 1 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/018 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/019 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor,
8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/020 (6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/029 (12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor,
24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ViraferonPeg 120 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg 120 mikrogram – injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

120 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 150 mikrogram

1. LÄKEMEDELST NAMN

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b

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

En injektionsflaska med pulver innehåller 150 mikrogram peginterferon alfa-2b och ger
150 mikrogram/0,5 ml med peginterferon alfa-2b efter beredning enligt rekommendation

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80. En
ampull med vätska innehåller 0,7 ml vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska
1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar
och 1 rengöringsservett
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska
4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar
och 4 rengöringsservetter
6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska
12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar
och 12 rengöringsservetter
150 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

Efter att dosen tagits ut, ska eventuell kvarvarande lösning kasseras.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/021 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska)
EU/1/00/132/022 (1 injektionsflaska med pulver, 1 ampull med vätska, 1 injektionsspruta,
2 injektionsnålar och 1 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/023 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/024 (4 injektionsflaskor med pulver, 4 ampuller med vätska, 4 injektionssprutor,
8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/025 (6 injektionsflaskor med pulver, 6 ampuller med vätska)
EU/1/00/132/030 (12 injektionsflaskor med pulver, 12 ampuller med vätska, 12 injektionssprutor,
24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ViraferonPeg 150 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg 150 mikrogram – injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLUME ELLER PER ENHET

150 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ViraferonPeg – ampull med vätska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till ViraferonPeg
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANDER ENHET

0,7 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller en tillräcklig mängd peginterferon alfa-2b för att ge 50 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGENSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
1 penna (CLEARCLICK), 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter
4 pennor (CLEARCLICK), 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter
12 pennor (CLEARCLICK), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
50 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln för användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

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

Efter injektion av dosen kasseras pennan i en lämplig behållare.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/031 (1 penna, 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/032 (4 pennor, 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/034 (12 pennor, 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VifarönPeg 50 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionspenna etikett - ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Injektionspenna (CLEARCLICK)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller en tillräcklig mängd peginterferon alfa-2b för att ge 80 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGENSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
1 penna (CLEARCLICK), 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter
4 pennor (CLEARCLICK), 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter
12 pennor (CLEARCLICK), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
80 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln för användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

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

Efter injektion av dosen kasseras pennan i en lämplig behållare.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/035 (1 penna, 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/036 (4 pennor, 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/038 (12 pennor, 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VivahronPeg 80 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionspenna etikett - ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Injektionspenna (CLEANCLICK)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller en tillräcklig mängd peginterferon alfa-2b för att ge 100 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
1 penna (CLEARCLICK), 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter
4 pennor (CLEARCLICK), 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter
12 pennor (CLEARCLICK), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
100 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

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

Efter injektion av dosen kasseras pennan i en lämplig behållare.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/039 (1 penna, 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/040 (4 pennor, 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/042 (12 pennor, 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VifaronPeg 100 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionspenna etikett - ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Injektionspenna (CLEARCLICK)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller en tillräcklig mängd peginterferon alfa-2b för att ge 120 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
1 penna (CLEARCLICK), 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter
4 pennor (CLEARCLICK), 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter
12 pennor (CLEARCLICK), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
120 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

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

Efter injektion av dosen kasseras pennan i en lämplig behållare.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/043 (1 penna, 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/044 (4 pennor, 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/046 (12 pennor, 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VikarionPeg 120 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionspenna etikett - ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

120 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Injektionspenna (CLEARCLICK)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

Varje förfylld injektionspenna innehåller en tillräcklig mängd peginterferon alfa-2b för att ge 150 mikrogram peginterferon alfa-2b per 0,5 ml vid beredning enligt rekommendation.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
1 penna (CLEARCLICK), 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter
4 pennor (CLEARCLICK), 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter
12 pennor (CLEARCLICK), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
150 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter beredning, använd den beredda lösningen omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

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

Efter injektion av dosen kasseras pennan i en lämplig behållare.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/132/047 (1 penna, 1 injektionsnål och 2 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/048 (4 pennor, 4 injektionsnålar och 8 rengöringsservetter)
EU/1/00/132/050 (12 pennor, 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VikarionPeg 150 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionspenna etikett - ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 mikrog/0,5 ml

6. ÖVRIGT

Injektionspenna (CLICK-CLICK)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
peginterferon alfa-2b

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad ViraferonPeg är och vad det används för

Den aktiva substansen i detta läkemedel är ett protein kallat peginterferon alfa-2b, tillhörande läkemedelsgruppen interferoner. Interferoner tillhöras av din egen kropps immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Detta läkemedel injiceras i din kropp för att arbeta tillsammans med ditt immunsystem. Detta läkemedel används för att behandla kronisk hepatit C, en virusinfektion i levern.

Vuxna

Kombinationen av detta läkemedel med ribavirin och boceprevir rekommenderas för användning vid vissa typer av kronisk hepatit C-virusinfektion (även kallad HCV-infektion) hos vuxna, 18 år och äldre. Det kan användas hos vuxna som inte tidigare behandlats för HCV-infektion eller som tidigare använt läkemedel som kallas för interferoner och pegylerade interferoner.

Kombinationen av detta läkemedel och ribavirin rekommenderas för vuxna, 18 år och äldre, som tidigare inte har behandlats med dessa läkemedel. Detta inkluderar vuxna som även är infekterade med kroniskt stabil hiv (Humant Immunbrist Virus). Kombinationen används också av vuxna som tidigare inte svarat på behandling med interferon alfa eller peginterferon alfa i kombination med ribavirin, eller enbart med interferon alfa.

Om du har ett medicinskt tillstånd som gör användningen av ribavirin farlig eller om du redan har haft problem när du har tagit det, kommer din läkare förmodligen förskriva endast detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel används i kombination med ribavirin hos barn som är 3 år eller äldre och ungdomar som inte har behandlats tidigare mot kronisk hepatit C.

2. Vad du behöver veta innan du använder ViraferonPeg

Använd inte ViraferonPeg:

Du bör **tala om för din läkare** innan du påbörjar behandlingen om du eller det barn som du har ansvar för:

- är **allergisk** mot peginterferon alfa-2b eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **allergisk** mot något annat interferon.
- har haft allvarliga **hjärtproblem**.
- har **hjärtsjukdom** som inte varit väl kontrollerad under de senaste 6 månaderna.
- har allvarligt medicinskt tillstånd som gör dig mycket svag.
- har autoimmun hepatit eller något annat problem med ditt **immunförsvar**.
- tar något läkemedel som dämpar (försvagar) ditt immunförsvar.
- har framskriden okontrollerad **leversjukdom** (annan än hepatit C).
- har **sköldkörtelsjukdom** som inte är väl kontrollerad med läkemedel.
- har **epilepsi**, ett tillstånd som kan orsaka konvulsioner (kramper eller anfall).
- om du behandlas med **telbivudin** (se avsnitt "Andra läkemedel och ViraferonPeg").

Du **ska inte använda** ViraferonPeg om något av ovanstående gäller för dig eller det barn du har ansvar för.

Dessutom ska barn och ungdomar **inte använda** detta läkemedel om de tidigare har haft **allvarliga nervösa eller mentala problem**, såsom allvarlig **depression** eller **själv mordstankar**.

Påminnelse: Läs även avsnittet "Ta inte" i bipacksedeln för **ribavirin** och **boceprevir** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Sök omedelbart läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en svår allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber).

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel om du eller det barn som du har ansvar för:

- har haft en allvarlig **nervös eller mental störning** eller har haft missbruk (t ex alkohol eller droger). Användning av detta läkemedel hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är icke tillåtet (se avsnitt "Använd inte ViraferonPeg" ovan).
- behandlas för **psykiisk sjukdom** eller tidigare har behandlats för någon annan nervös eller mental störning inkluderande **depression** (såsom känslor av svärmod, nedslagenhet) eller **själv mord beteende** eller **mordiskt beteende** (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").
- har någon gång haft **hjärtinfarkt** eller **hjärtproblem**.
- har en **niursjukdom** kan din läkare ge dig en lägre dos än vad som är vanligt och övervaka dina njurblodvärden regelbundet under behandlingen. Om detta läkemedel används tillsammans med **ribavirin**, ska din läkare kontrollera dig eller det barn som du har ansvar för mer noggrant avseende minskning av röda blodkroppar.
- har **cirros (skrumplever)** eller andra **leverproblem** (andra än hepatit C).
- utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom **feber**, **hosta** eller någon **svårighet med andningen**.
- är **diabetiker** eller har **högt blodtryck**, kan din läkare be dig eller det barn som du har ansvar för att genomgå en ögonundersökning.
- har haft någon allvarlig **sjukdom som påverkar andning eller blod**.
- har hudsjukdomarna **psoriasis** eller **sarkoidos**, som kan förvärras under behandlingen med detta läkemedel.
- planerar att bli **gravid**, ska du diskutera detta med din läkare innan användning av detta läkemedel.

- har mottagit ett **organtransplantat**, antingen njure eller lever, kan interferonbehandlingen öka risken för avstötning. Var noga med att diskutera detta med din läkare.
- Om du även behandlas för **hiv** (se avsnitt "Andra läkemedel och ViraferonPeg").
- har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant

Påminnelse: Läs avsnittet "Varningar och försiktighet" i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Tand- och munproblem har rapporterats hos patienter som har fått detta läkemedel och ribavirin som kombinationsbehandling. Du kan utveckla **tandköttsbesvär** som kan leda till tandlossning. Du kan även utveckla **muntorrhet** eller **kräkningar** som båda kan förstöra dina tänder. Det är viktigt att borsta tänderna noggrant två gånger dagligen, och skölj munnen noggrant om du kräks, och ha regelbundna tandläkarundersökningar.

Under behandling, kan vissa patienter få **ögonbesvär** eller i vissa sällsynta fall synförlust. Din läkare bör genomföra en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Vid eventuella synförändringar, måste du tala med din läkare och få en omedelbar och fullständig ögonundersökning. Om du har något medicinskt tillstånd som kan leda till framtidiga ögonbesvär (t ex diabetes eller högt blodtryck), bör du regelbundet genomgå ögonundersökningar under behandlingen. Behandlingen ska avbrytas om dina besvär förvärras eller om du utvecklar nya ögonbesvär.

Under behandling med ViraferonPeg kan din läkare råda dig att dricka extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Din läkare kommer att testa ditt blod innan behandlingen startas och även under behandlingen för att säkerställa att den är säker och effektiv.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter under 3 år.

Andra läkemedel och ViraferonPeg

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för:

- tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, eller vitaminer/kosttillskott och även receptfria sådana.
- är infekterad med både **Humant Immunbrist Virus - (hiv-positiv)** och **Hepatit C-Virus (HCV)** och behandlas med anti-hiv-läkemedel -[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) och/eller högaktiv antiretroviral behandling (HAART)]. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd.
 - Att ta detta läkemedel i kombination med ribavirin och anti-hiv läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidos, leversvikt och blodrubbningsr: minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodkroppar som koagulerar blodet så kallade blodplättar. Patienter med framskriden leversjukdom som får HAART kan löpa högre risk för försämrad leverfunktion, därför kan tillägg av behandling med detta läkemedel ensamt eller i kombination med ribavirin öka deras risk.
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om ribavirin kan ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hivinfektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med ribavirin behöver ändras. Därutöver kan patienter som behandlas med detta läkemedel och ribavirin i kombinationsbehandling och **zidovudin** ha en ökad risk att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin i kombinationsbehandling med detta läkemedel och ribavirin.

Påminnelse: Läs avsnittet "Andra läkemedel" i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

- tar **telbivudin**. Om du tar **telbivudin** med detta läkemedel eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar

och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska du inte ta detta läkemedel samtidigt som telbivudin.

Graviditet och amning

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

Graviditet

I studier på dräktiga djur har interferoner ibland orsakat missfall. Effekten av detta läkemedel på graviditet är okänd. Flickor eller kvinnor i fertil ålder behöver använda effektiva preventivmedel under behandling med detta läkemedel.

Ribavirin kan vara mycket skadligt för ett ofött barn. Därför måste du och din partner vidta **speciella försiktighetsåtgärder** i ert sexuella samliv om det finns möjlighet att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder och använder ribavirin: måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Detta bör diskuteras med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin: ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte **använder kondom**. Om din kvinnliga partner inte är gravid men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din partner måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Detta bör diskuteras med din läkare.

Amning

Det är okänt om detta läkemedel passerar till bröstmjölk. Du bör därför inte **amma** om du använder detta läkemedel. Fråga din läkare om råd.

Påminnelse: Läs avsnittet "Graviditet och amning" i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig trött, sömnig eller förvirrad under tiden du använder detta läkemedel.

ViraferonPeg innehåller sockaros

Detta läkemedel innehåller sockaros. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. näst intill "natriumfritt".

3. Om du använder ViraferonPeg

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

Generell information om användning av detta läkemedel

Din läkare har bestämt rätt dos av detta läkemedel baserat på din vikt eller hur mycket det barn du har ansvar för väger. Om nödvändigt kan dosen behöva ändras under behandlingen.

Detta läkemedel är avsett för subkutan användning. Det betyder att det injiceras genom en kort injektionsnål in i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv kommer du

att instrueras hur du förbereder och ger injektionen. **Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns i slutet av denna bipacksedel (se avsnitt "Hur man själv injicerar ViraferonPeg").**

Vatten för injektion och ViraferonPeg-pulver finns i separata ampuller. Förbered dosen genom att tillsätta vatten för injektion till ViraferonPeg-pulver precis innan du tänker injicera den och använd den omedelbart. Granska noga den beredda lösningen före administreringen. Lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad (har bytt färg från den ursprungliga) eller innehåller partiklar. Kassera lösning som finns kvar i injektionsflaskan efter att du gett dig själv en injektion. För kasseringsinstruktioner, se avsnitt 5 "Hur ViraferonPeg ska förvaras".

Injicera detta läkemedel en gång i veckan på samma dag varje vecka. Genom att injicera den vid samma tidpunkt på dagen varje vecka kommer det att underlätta det för dig att inte glömma att ta den.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade dosen och använd den så länge som det har angivits.

Om din läkare förskrivit detta läkemedel med ribavirin eller med ribavirin och boceprevir, läs bipacksedlarna för ribavirin och boceprevir innan du påbörjar kombinationsbehandling.

Användning hos vuxna – ViraferonPeg i kombinationsbehandling

När detta läkemedel ges med ribavirinkapslar är dosen vanligtvis 0,5 mikrogram per kilo kroppsvikt en gång i veckan. Om du har en njursjukdom kan din dos, beroende på din njurfunktion, behöva sänkas.

Användning hos vuxna - ViraferonPeg enbart

Vid behandling med enbart detta läkemedel ges vanligtvis en dos på 0,5 eller 1,0 mikrogram per kilogram kroppsvikt en gång per vecka, i 6 månader upp till 1 år. Om du har en njursjukdom kan din dos, beroende på din njurfunktion, behöva sänkas. Din läkare kommer avgöra korrekt dos för dig.

Användning hos barn, 3 år och äldre, och ungdomar

ViraferonPeg kommer ges i kombination med ribavirin. För ViraferonPeg beräknas dosen med hänsyn till både längd och kroppsvikt. Din läkare kommer avgöra korrekt dos för dig eller det barn du har ansvar för. Behandlingstiden är upp till 1 år enligt läkarens bedömning för dig eller barnet som du har ansvar för.

Alla patienter

Om du själv injicerar detta läkemedel, ska du försäkra dig om att dosen finns tydligt angiven på läkemedelsförpackningen du får.

Om du ansvarar för stor mängd av ViraferonPeg

Informera din läkare eller annan sjukvårdspersonal eller motsvarande till barnet som du har ansvar för så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda ViraferonPeg

Tagge dosen av detta läkemedel så snart du kommer ihåg, men endast om det är inom 1-2 dagar efter den glömda dosen. Om det är mycket nära inpå din nästa injektion, ska du inte kompensera för den glömda dosen genom att dubbla dosen, utan fortsätta behandlingen som vanligt.

Om du är osäker, kontakta din läkare eller ditt apotek eller motsvarande till barnet som du har ansvar för.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar. När detta läkemedel används ensamt är några av dessa effekter mindre sannolika och vissa har inte förekommit alls.

Psykiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar detta läkemedel, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller uppträtt aggressivt (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Sök akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Barn och ungdomar är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandlingen med detta läkemedel och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerat eller har en känsla av att vilja skada sig självt eller andra.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Med upp till ett års behandling med detta läkemedel i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 1-5,5 år efter avslutad behandling.

Meddela omedelbart din läkare om någon av följande ovanliga biverkningar uppstår:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- andningsproblem (inklusive andfåddhet)
- känna sig deprimerad
- svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, yrsel
- svår smärta eller kramp i buken
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling
- muskelsmärter eller muskelinflammation (ibland svåra).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärta i bröstkorgen, förändringar av hur ditt hjärta slår
- förvirring
- svårigheter att förbli alert, domningar eller stickande känsla
- smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, svårigheter eller oförmåga att urinera
- problem med ögonen eller med synen eller hörseln
- svåra eller smärtsamma rodnader av huden eller slemhinnor
- svåra brännningar från din näsa, tandkött eller andra delar av kroppen.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- känsla av att vilja skada sig själv
- hallucinationer.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- konvulsioner (krampanfall)
- blod eller koagel i avföringen (eller svart, tjärliknande avföring).

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- känsla av att vilja skada andra.

Andra biverkningar som har rapporterats **hos vuxna**:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- depression, irritabilitet, svårigheter att somna eller att sova, känsla av oro eller nervositet, koncentrationssvårigheter, humörsvängningar
- huvudvärk, yrsel, trötthetskänsla, frossa, feber, influensaliknande symtom, virusinfektion, svaghet
- andningssvårighet, inflammation i svalget (halsont), hosta
- buksmärta, kräkningar, illamående, diarré, nedsatt aptit, viktminskning, muntorrhet
- håravfall, klåda, torr hud, hudutslag, irritation eller rodnad (och sällan hudskador) vid injektionsstället
- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner)
- smärta i leder och muskler, muskel- och benvärk.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal trombocyter (som är involverade i koagulationen), vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, låga kalciumnivåer i blodet
- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom), ökning av sköldkörtelaktivitet (som kan orsaka nervositet, värmeintolerans och överdriven svettning, viktnedgång, hjärtklappning, diarré, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), törst
- förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland direkt mot andra), oro, nervositet, sömnhet, sömnsvårigheter, ovanliga drömmar, minskad lust att utföra aktiviteter, frånvaro av lust till sex, erektionsproblem, ökad aptit, förvirring, känsla, darrande händer, dålig koordination, svindel (känsla av rotation), domningar, smärta eller stickande känsla, ökad eller minskad känslighet för beröring, spända muskler, smärta i extremiteter, artrit, migrän, ökad svett
- ögonsmärta eller ögoninfektion, dimsyn, vassa eller tårfyllda ögon, hörselförändringar/förlust av hörsel, öronsusningar
- bihåleinflammation, luftvägsinfektioner, täppt eller rinnande näsa, talsvårigheter, näsblod, munsår (herpes simplex), svamp- eller bakterieinfektioner, öroninfektion/öronvärk
- matsmältningsbesvär (orolig mage), halsbränna, rodnad eller sår i munnen, brännande känsla på tungan, rött eller blödande tuggkött, förstoppning, tarmgaser (flatulens), uppblåsthet, hemorrojder, öm tunga, smakförändringar, tandproblem, överdriven vätskeförlust, förstörd lever
- psoriasis, känslighet för solljus, upphöjda hudutslag, hudrodnad eller hudbesvär, ansiktssvullnad, svullna händer eller fötter, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud möjligen med vätande sår), akne, nässelfeber, onormal hårstruktur, nagelbesvär, smärta vid injektionsstället
- svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem med äggstockar eller vagina, bröstsmärta, sexuella problem, irritation i prostatakörteln, ökat behov att urinera
- smärta i bröstkorgen, smärta på höger sida vid revbenen, sjukdomskänsla, lågt eller högt blodtryck, svimningskänsla, rodnad, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- självmord, misslyckade självmord, tankar på att skada ditt eget liv, panikattack, inbillning, hallucination
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet, hjärtattack, inflammation i bukspottkörteln, bensmärta och diabetes mellitus
- bomullsexsudat (vit fällning på näthinna).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- diabetisk ketoacidosis (akut medicinskt tillstånd som orsakas av att det bildas ketonkroppar i blodet som ett resultat av dåligt kontrollerad diabetes)

- kramper (våldsamma muskelryckningar) och bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av omväxlande perioder av nedstämdhet och upprymdhet)
- ögonproblem inklusive synfel, skador på näthinna, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat
- kronisk hjärtsvikt, onormal hjärtrytm, perikardit (hjärtsäcksinflammation), inflammation och nedbrytning av muskelvävnad och perifera nerver, njurproblem
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- aplastisk anemi, stroke (cerebrovaskulär händelse), toxisk överhudsavlossning/Stevens-Johnsons syndrom/erythema multiforme (ett spektrum av hudutslag av varierande svårighetsgrad inklusive död, som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsan, ögonen och andra slemhinnor och vävnadsdöd av drabbade hudpartier).
- förlorat medvetande har inträffat i sällsynta fall med alfainterferoner, främst hos äldre patienter behandlade med höga doser.

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- ren erythrocytopeni (ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar). Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.
- ansiktssvullnad (svaghet och förslappning av ena ansiktshalvan), allvarliga allergiska reaktioner såsom angioödem (en allergisk hudsjukdom som kännetecknas av fläckar av avgränsad svullnad som omfattar huden och underliggande tårer, slemhinnor och ibland inre organ), maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membran i öron, hjärna och ryggmärg), färgförändring av tungan
- tankar om att hota andra till livet
- lungfibros (ärrbildning i lungorna).
- pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med ViraferonPeg.
- reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B).

Om du är en vuxen patient och är infekterad med både HCV/hiv och får HAART, kan tillägg av detta läkemedel och ribavirin öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodkroppar som koagulerar och som kallas trombocyter).

Följande övriga biverkningar (som inte nämns ovan) har förekommit med kombinationen av detta läkemedel och ribavirin kapslar hos vuxna patienter med samtidig HCV- och hivinfektion som får HAART:

- infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk)
- fel i fettmetabolismen
- minskat antal CD4-lymfocyter
- minskad aptit
- ryggsmärta
- gulsot
- smärta i extremiteter
- och onormala laboratorievärden av blodet.

Biverkningar hos barn och ungdomar

Följande biverkningar har förekommit hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- nedsatt aptit, yrsel, huvudvärk, kräkningar, illamående, magsmärta
- håravfall, torr hud, smärta i leder och muskler, rodnad vid injektionsstället
- irritabilitetskänsla, trötthetskänsla, sjukdomskänsla, smärta, frossa, feber, influensaliknande symtom, svaghet, minskad tillväxttakt (längd och vikt för ålder)
- minskat antal röda blodkroppar vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet, yrsel.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion, förkylning, munsår, faryngit (halsont), bihåleinflammation, öroninfektion, hosta, halsont, köldkänsla, ögonsmärta
- minskat antal trombocyter vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), blodprov som tyder på onormal sköldkörtelfunktion, minskad sköldkörtelaktivitet vilket kan få dig att känna dig trött, deprimerad, ökad känslighet för förkylning eller andra symtom
- önska att eller försöka att skada sig själv, aggressivt beteende, upprördhet, minskad humörsvägningar, nervositet eller rastlöshet, depression, känsla av orektheter att somna eller sova, känslomässig instabilitet, dålig sömnkvalitet, sömnighetskänsla, bristande uppmärksamhet
- smärförändringar, diarré, uppkörd mage, smärta i munnen
- svimning, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag, fallningar, näsblod
- sår i munnen, flagnande läppar och självsprickor i mungiporna, utslag, hudrodnad, klåda, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), akne
- ryggsmärta, muskel- och bensmärta, smärta i en arm eller ett ben, torrhet, smärta, utslag, irritation eller klåda vid injektionsstället.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- smärtsamt eller svårt att urinera, frekvent behov att urinera, överskott av protein i urinen, smärtsam menstruation
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), inflammation i buk- och tarmhinnor, inflammerat tandkött, förstörd lever
- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar, skakningar, minskad känslighet för beröring, ömhet eller stickande känsla, smärta utstrålade längs en eller flera nervbanor, dåsigthet
- blödningar i slemhinnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, ögonklåda, ögonsmärta, dimsyn, ljuskänslighet
- lågt blodtryck, feber, obehag från näsan, rinnande näsa, väsande/pipande andning, andningssvårigheter, smärta eller besvär i bröstkorgen
- rodnad, svullnad, hudsmärta, bältros, hud känslig för solljus, upphöjda utslag, missfärgning av hud, flagnande hud, förkortning av muskelvävnad, muskelryckningar, ansiktssmärta, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Påminnelse till vuxna patienter som förskrivits kombinationsbehandling med detta läkemedel, boceprevir och ribavirin: Läs avsnittet ”Eventuella biverkningar” i dessa bipacksedlar.

5. Hur ViraferonPeg ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, efter Utg.dat.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Använd den färdigberedda lösningen (lösningen du har berett genom tillsättning av vatten till ViraferonPeg-pulvret) omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C).

Använd inte detta läkemedel om du ser någon missfärgning av pulvret, vilket ska vara vitt. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. ViraferonPeg-flaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Kassera eventuellt kvarstående material.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är peginterferon alfa-2b.

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 50 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

En injektionsflaska ger 50 mikrogram/0,5 ml lösning när den har späts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 80 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

En injektionsflaska ger 80 mikrogram/0,5 ml lösning när den har späts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 100 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

En injektionsflaska ger 100 mikrogram/0,5 ml lösning när den har späts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 120 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

En injektionsflaska ger 120 mikrogram/0,5 ml lösning när den har späts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 150 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

En injektionsflaska ger 150 mikrogram/0,5 ml lösning när den har späts enligt rekommendationerna.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel består av pulver och vätska (lösning) till injektionsvätska.

Det vita pulvret är förpackat i en 2 ml injektionsflaska av glas och den klara och färglösa vätskan är förpackad i en 2 ml glasampull.

ViraferonPeg finns i flera förpackningsstorlekar:

- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning, och 1 ampull med spädningsvätska för injektion;
- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning, 1 ampull med spädningsvätska för injektion, 1 injektionsspruta, 2 injektionsnålar och 1 rengöringsservett;
- 4 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, och 4 ampuller med spädningsvätska för injektion;
- 4 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, 4 ampuller med spädningsvätska för injektion, 4 injektionssprutor, 8 injektionsnålar och 4 rengöringsservetter;
- 6 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, och 6 ampuller med spädningsvätska för injektion;
- 12 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning, 12 ampuller med spädningsvätska för injektion, 12 injektionssprutor, 24 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

Tillverkare

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 2 819 373

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +357 22866700 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@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 21 539 2500
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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hur man själv injicerar ViraferonPeg

Din läkare eller sköterska kommer att instruera dig hur du injicerar detta läkemedel själv. Försök inte att injicera själv om du inte är säker på att du förstår förfarandet och kraven för självinjektion. Följande instruktioner förklarar hur du injicerar detta läkemedel själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg.

Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med ViraferonPeg pulver till injektionsvätska;
- en ampull med vatten för injektionsvätska för att bereda ViraferonPeg-injektion;
- en 1 ml spruta;
- en lång nål (till exempel 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) för att sätta till vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med ViraferonPeg pulver;
- en kort nål (till exempel 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) för den subkutana injektionen;
- en rengöringsservett.

Tvätta händerna noggrant.

Beredning av ViraferonPeg pulver till injektionsvätska

Före beredningen kan detta läkemedel antingen uppträda som en vit, fast, tablettformad kaka som är hel eller i delar, eller som ett vitt pulver.

När den totala mängden vätska blandas med hela mängden ViraferonPeg pulver kommer lösningen att få korrekt koncentration för din dos (dvs, den angivna dosen finns i 0,5 ml).

En liten volym förloras vid beredning av detta läkemedel för injektion och när dosen mäts upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa att man får den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning.

- Ta bort skyddet från injektionsflaskan med ViraferonPeg.
- Rengör gummiproppen på injektionsflaskan med en rengöringsservett. Du kan spara servetten för att rengöra huden där du ska injicera.
- Ta ut sprutan ur förpackningen och **för inte sprutspetsen**.
- Ta den långa nålen och sätt fast den ordentligt på spetsen på sprutan.
- Ta bort nålskyddet utan att dra nålen och håll kvar sprutan med nålen i handen.
- Knacka försiktigt på toppen av ampullen med vätska för att försäkra dig om att all vätska är i botten av ampullen.
- Bryt av toppen på ampullen.
- För ner nålen i ampullen och dra upp all vätska.
- För ner nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan med ViraferonPeg. Placera sedan försiktigt nålspetsen mot injektionsflaskans glasvägg utan att vidröra den rengjorda proppen på injektionsflaskan med händerna.
- Injicera vätskan **LÅNGSAMT** genom att rikta strålen mot glasväggen på injektionsflaskan. Undvik att rikta strålen direkt mot den vita kakan eller pulvret, eller att injicera vätskan snabbt eftersom detta orsakar en större mängd bubblor. Lösningen kan vara grumlig eller innehålla bubblor i några minuter. Detta är förväntat och är ingen anledning till oro.
- Lös upp hela mängden genom att rotera injektionsflaskan med ViraferonPeg försiktigt med nålen och tillhörande spruta kvar i flaskan.
- **Skaka inte**, utan vänd injektionsflaskan försiktigt upp och ned tills eventuellt pulver i toppen på flaskan är upplöst.
- Innehållet ska nu ha löst sig fullständigt.
- Ställ injektionsflaskan upprätt och låt alla bubblor i lösningen stiga till ytan. När lösningen har klarnat och alla bubblor har stigit till ytan på lösningen ska du ha en klar lösning med en liten ring av små, små bubblor på ytan. Nu kan du dra upp din dos från injektionsflaskan. Använd lösningen omedelbart. Om den inte kan användas omedelbart kan lösningen förvaras i kylskåp i upp till 24 timmar.

Beräkning av dosen ViraferonPeg från det beredda pulvret till injektionsvätska

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i den beredda lösningen med ViraferonPeg. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp lite mer än den dos som ordinerats av din läkare i sprutan. Håll sprutan med nålen i injektionsflaskan pekande uppåt. Ta bort sprutan från den långa nålen med nålen kvar i flaskan och utan att röra sprutspetsen. Ta den korta nålen och placera den ordentligt på sprutan. Ta bort nålskyddet från nålen och kontrollera om det eventuellt finns luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt tills bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en platt yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan handflatorna. Kontrollera den beredda lösningen före administrering. Använd den inte om den är missfärgad (förändring i lösningens ursprungliga färg) eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

Injektion av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln. Dessa är lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe) och buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Nyp ett veck av lös hud med ena handen. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudveckat i en vinkel på ungefär 45°. När nålen är inne, tar du bort handen du använt för att hålla i hudveckat och använder den för att hålla i sprutan. Dra tillbaka kolven ytterst lite med en hand. Om det kommer blod i sprutan har nålen hamnat i ett blodkärl. Injicera inte på detta ställe utan dra ut nålen och upprepa proceduren. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner.

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet handslag eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om det behövs. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster. Injektionsflaskan, ampullen och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

Bipacksedel: Information till användaren

ViraferonPeg 50 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

ViraferonPeg 80 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

ViraferonPeg 100 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

ViraferonPeg 120 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

ViraferonPeg 150 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna
peginterferon alfa-2b

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad ViraferonPeg är och vad det används för

Den aktiva substansen i detta läkemedel är ett protein kallat peginterferon alfa-2b, tillhörande läkemedelsgruppen interferoner. Interferoner tillverkas av din egen kropps immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar. Detta läkemedel injiceras i din kropp för att arbeta tillsammans med ditt immunsystem. Detta läkemedel används för att behandla kronisk hepatit C, en virusinfektion i levern.

Vuxna

Kombinationen av detta läkemedel med ribavirin och boceprevir rekommenderas för användning vid vissa typer av kronisk hepatit C-virusinfektion (även kallad HCV-infektion) hos vuxna, 18 år och äldre. Det kan användas hos vuxna som inte tidigare behandlats för HCV-infektion eller som tidigare använt läkemedel som kallas för interferoner och pegylerade interferoner.

Kombinationen av detta läkemedel och ribavirin rekommenderas för vuxna, 18 år och äldre, som tidigare inte har behandlats med dessa läkemedel. Detta inkluderar vuxna som även är infekterade med kliniskt stabil hiv (Humant Immunbrist Virus). Kombinationen används också av vuxna som tidigare inte svarat på behandling med interferon alfa eller peginterferon alfa i kombination med ribavirin, eller enbart med interferon alfa.

Om du har ett medicinskt tillstånd som gör användningen av ribavirin farlig eller om du redan har haft problem när du har tagit det, kommer din läkare förmodligen förskriva endast detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel används i kombination med ribavirin hos barn som är 3 år eller äldre och ungdomar som inte har behandlats tidigare mot kronisk hepatit C.

2. Vad du behöver veta innan du använder ViraferonPeg

Använd inte ViraferonPeg:

Du bör **tala om för din läkare** innan du påbörjar behandlingen om du eller det barn som du har ansvar för:

- är **allergisk** mot peginterferon alfa-2b eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **allergisk** mot något annat interferon.
- har haft allvarliga **hjärtproblem**.
- har **hjärtsjukdom** som inte varit väl kontrollerad under de senaste 6 månaderna.
- har allvarligt medicinskt tillstånd som gör dig mycket svag.
- har autoimmun hepatit eller något annat problem med ditt **immunförsvar**.
- tar något läkemedel som dämpar (försvagar) ditt immunförsvar.
- har framskriden okontrollerad **leversjukdom** (annan än hepatit C).
- har **sköldkörtelsjukdom** som inte är väl kontrollerad med läkemedel.
- har **epilepsi**, ett tillstånd som kan orsaka konvulsioner (kramper eller anfall).
- om du behandlas med **telbivudin** (se avsnitt "Andra läkemedel och ViraferonPeg").

Du **ska inte använda** ViraferonPeg om något av ovanstående gäller för dig eller det barn du har ansvar för.

Dessutom ska barn och ungdomar **inte använda** detta läkemedel om de tidigare har haft **allvarliga nervösa eller mentala problem**, såsom allvarlig **depression** eller **själv mordstankar**.

Påminnelse: Läs även avsnittet "Ta inte" i biverksedeln för **ribavirin** och **boceprevir** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Sök omedelbart läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en svår allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber).

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel om du eller det barn som du har ansvar för:

- har haft en allvarlig **nervös** eller **mental störning** eller har haft missbruk (t ex alkohol eller droger). Användning av detta läkemedel hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är icke tillåtet (se avsnitt "Använd inte ViraferonPeg" ovan).
- behandlas för **psykisk sjukdom** eller tidigare har behandlats för någon annan nervös eller mental störning, inkluderande **depression** (såsom känslor av svårmod, nedslagenhet) eller **själv mordsbeteende** eller **mordiskt beteende** (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").
- har någon gång haft **hjärtinfarkt** eller **hjärtproblem**.
- har en **njursjukdom** kan din läkare ge dig en lägre dos än vad som är vanligt och övervaka dina njurbloodvärden regelbundet under behandlingen. Om detta läkemedel används tillsammans med ribavirin, ska din läkare kontrollera dig eller det barn som du har ansvar för mer noggrant avseende minskning av röda blodkroppar.
- har **cirros (skrumplever)** eller andra **leverproblem** (andra än hepatit C).
- utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom **feber**, **hosta** eller någon **svårighet med andningen**.
- är **diabetiker** eller har **högt blodtryck**, kan din läkare be dig eller det barn som du har ansvar för att genomgå en ögonundersökning.
- har haft någon allvarlig **sjukdom som påverkar andning** eller **blod**.

- har hudsjukdomarna **psoriasis** eller **sarkoidos**, som kan förvärras under behandlingen med detta läkemedel.
- planerar att bli **gravid**, ska du diskutera detta med din läkare innan användning av detta läkemedel.
- har mottagit ett **organtransplantat**, antingen njure eller lever, kan interferonbehandlingen öka risken för avstötning. Var noga med att diskutera detta med din läkare.
- Om du även behandlas för **hiv** (se avsnitt "Andra läkemedel och ViraferonPeg").
- har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.

Påminnelse: Läs avsnittet "Varningar och försiktighet" i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Tand- och munproblem har rapporterats hos patienter som har fått detta läkemedel och ribavirin som kombinationsbehandling. Du kan utveckla **tandköttsbesvär** som kan leda till tandlossning. Du kan även utveckla **muntorrhet** eller **kräkningar** som båda kan förstöra dina tänder. Det är viktigt att borsta tänderna noggrant två gånger dagligen, och skölj munnen noggrant om du kräks, och ha regelbundna tandläkarundersökningar.

Under behandling, kan vissa patienter få **ögonbesvär** eller i vissa sällsynta fall synförlust. Din läkare bör genomföra en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Vid eventuella synförändringar, måste du tala med din läkare och få en omedelbar och fullständig ögonundersökning. Om du har något medicinskt tillstånd som kan leda till framtida ögonbesvär (t ex diabetes eller högt blodtryck), bör du regelbundet genomgå ögonundersökningar under behandlingen. Behandlingen ska avbrytas om dina besvär förvärras eller om du utvecklar nya ögonbesvär.

Under behandling med ViraferonPeg kan din läkare råda dig att dricka extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

Din läkare kommer att testa ditt blod innan behandlingen startas och även under behandlingen för att säkerställa att den är säker och effektiv.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter under 3 år.

Andra läkemedel och ViraferonPeg

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för:

- tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, eller vitaminer/kosttillskott och även receptfria sådana.
- är infekterad med både **Humant Immunbrist Virus - (hiv-positiv)** och **Hepatit C-Virus (HCV)** och behandlas med anti-hiv-läkemedel -[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) och/eller högaktiv antiretroviral behandling (HAART)]. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd.

Att ta detta läkemedel i kombination med ribavirin och anti-hiv läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och blodrubbingar: minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodkroppar som koagulerar blodet så kallade blodplättar. Patienter med framskriden leversjukdom som får HAART kan löpa högre risk för försämrad leverfunktion, därför kan tillägg av behandling med detta läkemedel ensamt eller i kombination med ribavirin öka deras risk.

- Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om ribavirin kan ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hivinfektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med ribavirin behöver ändras. Därutöver kan patienter som behandlas med detta läkemedel och ribavirin i kombinationsbehandling och **zidovudin** ha en ökad risk att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin i kombinationsbehandling med detta läkemedel och ribavirin.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Andra läkemedel” i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

- tar **telbivudin**. Om du tar **telbivudin** med detta läkemedel eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska du inte ta detta läkemedel samtidigt som telbivudin.

Graviditet och amning

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

Graviditet

I studier på dräktiga djur har interferoner ibland orsakat missfall. Effekten av detta läkemedel på graviditet är okänd. Flickor eller kvinnor i fertil ålder behöver använda effektiva preventivmedel under behandling med detta läkemedel.

Ribavirin kan vara mycket skadligt för ett ofött barn. Därför måste du och din partner vidta **speciella försiktighetsåtgärder** i ert sexuella samliv om det finns möjlighet att bli gravid.

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder och använder ribavirin: måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Detta bör diskuteras med din läkare.

- om du är **man** och tar ribavirin: ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder **kondom**. Om din kvinnliga partner inte är gravid men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din partner måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Detta bör diskuteras med din läkare.

Amning

Det är okänt om detta läkemedel passerar till bröstmjolk. Du bör därför inte **amma** om du använder detta läkemedel. Fråga din läkare om råd.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Graviditet och amning” i bipacksedeln för **ribavirin** innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig trött, sömnig eller förvirrad under tiden du använder detta läkemedel.

ViraferonPeg innehåller sockaros

Detta läkemedel innehåller sockaros. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder ViraferonPeg

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

Generell information om användning av detta läkemedel

Din läkare har bestämt rätt dos av detta läkemedel baserat på din vikt eller hur mycket det barn du har ansvar för väger. Om nödvändigt kan dosen behöva ändras under behandlingen.

Detta läkemedel är avsett för subkutan användning. Det betyder att det injiceras genom en kort nål in i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv kommer du att instrueras hur du förbereder och ger injektionen. **Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns i slutet av denna bipacksedel (se BILAGA TILL BIPACKSEDELN "Hur du använder ViraferonPeg förfylld injektionspenna").**

Förbered dosen precis innan du tänker injicera den och använd den omedelbart. Granska noga den beredda lösningen före administreringen. Lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad (har bytt färg från den ursprungliga) eller innehåller partiklar. Kassera den förfyllda injektionspennan (CLEARCLICK) och lösningen som finns kvar i den efter att du gett dig själv en injektion. För kasseringsinstruktioner, se avsnitt 5 "Hur ViraferonPeg ska förvaras".

Injicera detta läkemedel en gång i veckan på samma dag varje vecka. Genom att injicera den vid samma tidpunkt på dagen varje vecka kommer det att underlätta det för dig att inte glömma bort att ta den.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade dosen och använd den så länge som det har angivits.

Om din läkare forskrivit detta läkemedel med ribavirin eller med ribavirin och boceprevir, läs bipacksedlarna för ribavirin och boceprevir innan du påbörjar kombinationsbehandling.

Användning hos vuxna – ViraferonPeg i kombinationsbehandling

När detta läkemedel ges med ribavirinkapslar är dosen vanligtvis 1,5 mikrogram per kilo kroppsvikt en gång i veckan. Om du har en njursjukdom kan din dos, beroende på din njurfunktion, behöva sänkas.

Användning hos vuxna - ViraferonPeg enbart

Vid behandling med enbart detta läkemedel ges vanligtvis en dos på 0,5 eller 1,0 mikrogram per kilogram kroppsvikt en gång per vecka, i 6 månader upp till 1 år. Om du har en njursjukdom kan din dos, beroende på din njurfunktion, behöva sänkas. Din läkare kommer avgöra korrekt dos för dig.

Användning hos barn, ungdomar och äldre, och ungdomar

ViraferonPeg kommer ges i kombination med ribavirin. För ViraferonPeg beräknas dosen med hänsyn till både längd och kroppsvikt. Din läkare kommer avgöra korrekt dos för dig eller det barn du har ansvar för. Behandlingstiden är upp till 1 år enligt läkarens bedömning för dig eller barnet som du har ansvar för.

Alla patienter

Om du själv injicerar detta läkemedel, ska du försäkra dig om att dosen finns tydligt angiven på läkemedelsförpackningen du får.

Om du använt för stor mängd av ViraferonPeg

Informera din läkare eller annan sjukvårdspersonal eller motsvarande till barnet som du har ansvar för så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda ViraferonPeg

Ta/ge dosen av detta läkemedel så snart du kommer ihåg, men endast om det är inom 1-2 dagar efter den glömda dosen. Om det är mycket nära in på din nästa injektion, ska du inte kompensera för den glömda dosen genom att dubbla dosen, utan fortsätta behandlingen som vanligt.

Om du är osäker, kontakta din läkare eller ditt apotek eller motsvarande till barnet som du har ansvar för.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar. När detta läkemedel används ensamt är några av dessa effekter mindre sannolika och vissa har inte förekommit alls.

Psykiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar detta läkemedel, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller uppträtt aggressivt (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Sök akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Berätta för en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Barn och ungdomar är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandlingen med detta läkemedel och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerat eller har en känsla av att vilja skada sig självt eller andra.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Med upp till ett års behandling med detta läkemedel i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 1-5,5 år efter avslutad behandling.

Meddela omedelbart din läkare om någon av följande allvarliga biverkningar uppstår:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- andningsproblem (inklusive andfåddhet)
- känna sig deprimerad
- svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, yrsel
- svår smärta eller kramp i muskler
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling
- muskelsmärter eller muskelinflammation (ibland svåra).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärta i bröstkorgen, förändringar av hur ditt hjärta slår
- förvirring
- svårigheter att förbli alert, domningar eller stickande känsla
- smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, svårigheter eller oförmåga att urinera
- problem med ögonen eller med synen eller hörseln
- svåra eller smärtsamma rodnader av huden eller slemhinnor
- svåra blödningar från din näsa, tandkött eller andra delar av kroppen.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- känsla av att vilja skada sig själv
- hallucinationer.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- konvulsioner (krampanfall)
- blod eller koagel i avföringen (eller svart, tjärliknande avföring).

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- känsla av att vilja skada andra.

Andra biverkningar som har rapporterats **hos vuxna:**

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- depression, irritabilitet, svårigheter att somna eller att sova, känsla av oro eller nervositet, koncentrationssvårigheter, humörsvägningar
- huvudvärk, yrsel, trötthetskänsla, frossa, feber, influensaliknande symtom, virusinfektion, svaghet
- andningssvårighet, inflammation i svalget (halsont), hosta
- buksmärta, kräkningar, illamående, diarré, nedsatt aptit, viktnedgång, muntorrhet
- håravfall, klåda, torr hud, hudutslag, irritation eller rodnad (och sällan hudskador) vid injektionsstället
- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner)
- smärta i leder och muskler, muskel- och benvärk.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal trombocyter (som är involverade i koagulationen), vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, låga kalciumnivåer i blodet
- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom), ökning av sköldkörtelaktivitet (som kan orsaka nervositet, värmeintolerans och överdriven svettning, viktnedgång, hjärtklappning, diarréer), svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), törst
- förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland direkt mot andra), oro, nervositet, sömnlighet, sömnsvårigheter, ovanliga drömmar, minskad lust att utföra aktiviteter, frånvaro av lust till sex, erektionsproblem, ökad aptit, förräddningskänsla, darrande händer, dålig koordination, svindel (känsla av rotation), domningar, smärta eller stickande känsla, ökad eller minskad känslighet för beröring, spända muskler, smärta i extremiteter, artrit, migrän, ökad svett
- ögonsmärta eller ögoninfektion, dubbelsyn, torra eller tårfyllda ögon, hörselförändringar/förlust av hörsel, öronsusningar
- bihåleinflammation, luftvägsinfektioner, täppt eller rinnande näsa, talsvårigheter, näsblod, munsår (herpes simplex), svamp- eller bakterieinfektioner, öroninfektion/öronvärk
- matsmältningsbesvär (osolid mage), halsbränna, rodnad eller sår i munnen, brännande känsla på tungan, rött eller blödande tandkött, förstoppning, tarmgaser (flatulens), uppblåsthet, hemorrojder, ömhet i tarmarna, smakförändringar, tandproblem, överdriven vätskeförlust, förstörd lever
- psoriasis, känslighet för solljus, upphöjda hudutslag, hudrodnad eller hudbesvär, ansiktssvullnad, svullna händer eller fötter, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), akne, nässelfeber, onormal hårstruktur, nagelbesvär, smärta vid injektionsstället
- oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem med äggstockar eller vagina, bröstsmärta, sexuella problem, irritation i prostatakörteln, ökat behov att urinera
- smärta i bröstkorgen, smärta på höger sida vid revbenen, sjukdomskänsla, lågt eller högt blodtryck, svimningskänsla, rodnad, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- självmord, misslyckade självmord, tankar på att skada ditt eget liv, panikattack, inbillning, hallucination
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet, hjärtattack, inflammation i bukspottkörteln, bensmärta och diabetes mellitus
- bomullsexsudat (vit fällning på näthinna).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- diabetisk ketoacidosis (akut medicinskt tillstånd som orsakas av att det bildas ketonkroppar i blodet som ett resultat av dåligt kontrollerad diabetes)
- kramper (våldsamma muskelryckningar) och bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av omväxlande perioder av nedstämdhet och upprymdhet)
- ögonproblem inklusive synfel, skador på näthinna, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat
- kronisk hjärtsvikt, onormal hjärtrytm, perikardit (hjärtsäcksinflammation), inflammation och nedbrytning av muskelvävnad och perifera nerver, njurproblem
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- aplastisk anemi, stroke (cerebrovaskulär händelse), toxisk överhudsavlossning/Stevens Johnsons syndrom/erythema multiforme (ett spektrum av hudutslag av varierande svårighetsgrad inklusive död, som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsa, ögonen och andra slemhinnor och vävnadsdöd av drabbade hudpartier).
- förlorat medvetande har inträffat i sällsynta fall med alfainterferoner, främst hos äldre patienter behandlade med höga doser.

Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- ren erythrocytopeni (ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar). Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.
- ansiktsförflamning (svaghet och förslappning av ena ansiktshalvan), allvarliga allergiska reaktioner såsom angioödem (en allergisk hudsjukdom som kännetecknas av fläckar av avgränsad svullnad som omfattar huden och underliggande lager, slemhinnor och ibland inre organ), maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), färgförändring av tungan.
- tankar om att hota andra till livet.
- lungfibros (ärrbildning i lungorna).
- pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningerna kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inlednad behandling med ViraferonPeg.
- reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B).

Om du är en **ny patient och är infekterad med både HCV/hiv och får HAART**, kan tillägg av detta läkemedel och ribavirin öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodkroppar som koagulerar och som kallas trombocyter).

Följande övriga biverkningar (som inte nämns ovan) har förekommit med kombinationen av detta läkemedel och ribavirin kapslar hos vuxna patienter med samtidig HCV- och hivinfektion som får HAART:

- infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk)
- fel i fettmetabolismen
- minskat antal CD4-lymfocyter
- minskad aptit
- ryggsmärta
- gulsot
- smärta i extremiteter
- och onormala laboratorievärden av blodet.

Biverkningar hos barn och ungdomar

Följande biverkningar har förekommit hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- nedsatt aptit, yrsel, huvudvärk, kräkningar, illamående, magsmärtor
- håravfall, torr hud, smärta i leder och muskler, rodnad vid injektionsstället
- irritabilitetskänsla, trötthetskänsla, sjukdomskänsla, smärta, frossa, feber, influensaliknande symtom, svaghet, minskad tillväxttakt (längd och vikt för ålder)
- minskat antal röda blodkroppar vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet, yrsel.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion, förkylning, munsår, faryngit (halsont), bihåleinflammation, öroninfektion, hosta, halsont, köldkänsla, ögonsmärta
- minskat antal trombocyter vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), blodprov som tyder på onormal sköldkörtelfunktion, minskad sköldkörtelaktivitet vilket kan få dig att känna dig trött, deprimerad, ökad känslighet för förkylning eller andra symtom
- önska att eller försöka att skada sig själv, aggressivt beteende, upprördhet, ångest, humörsvingningar, nervositet eller rastlöshet, depression, känsla av oro, svårigheter att somna eller sova, känslomässig instabilitet, dålig sömnkvalitet, sömnlöshetskänsla, bristande uppmärksamhet
- smärförändringar, diarré, uppkörd mage, smärta i munnen
- svimning, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag, vallningar, näsblod
- sår i munnen, flagnande läppar och självsprickor i munnens hörn, utslag, hudrodnad, klåda, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), akne
- ryggsmärta, muskel- och bensmärta, smärta i en arm eller ett ben, torrhet, smärta, utslag, irritation eller klåda vid injektionsstället.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- smärtsamt eller svårt att urinera, frekvent behov att urinera, överskott av protein i urinen, smärtsam menstruation
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), inflammation i buk- och tarmhinnor, inflammerat tandkött, förstörd lever
- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar, skakningar, minskad känslighet för beröring, domningar eller stickande känsla, smärta utstrålade längs en eller flera nervbanor, dåsigheit
- blödningar i skinninnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, ögonklåda, ögonsmärta, dimsyn, ljuskänslighet
- lågt blodtryck, brekhet, obehag från näsan, rinnande näsa, väsande/pipande andning, andningssvårigheter, smärta eller besvär i bröstorgen
- rodnad, svullnad, hudsmärta, bältros, hud känslig för solljus, upphöjda utslag, missfärgning av hud, flagnande hud, förkortning av muskelvävnad, muskelryckningar, ansiktssmärta, blåmärken.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Påminnelse till vuxna patienter som förskrivits kombinationsbehandling med detta läkemedel, boceprevir och ribavirin: Läs avsnittet "Eventuella biverkningar" i dessa bipacksedlar.

5. Hur ViraferonPeg ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, efter Utg.dat.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Använd den färdigberedda lösningen (lösningen du har berett genom blandning av pulvret och vätskan till den förfyllda injektionspennan) omedelbart eller inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C).

Använd inte detta läkemedel om du ser någon missfärgning av pulvret, vilket ska vara vitt. Den beredda lösningen ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Efter administreringen av dosen, kassera ViraferonPeg förfylld penna (CLEARCLICK) samt eventuellt kvarvarande material i den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är peginterferon alfa-2b.

ViraferonPeg 50 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 50 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

Varje förfylld penna ger 50 mikrogram/0,5 ml lösning när den har beretts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 80 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 80 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

Varje förfylld penna ger 80 mikrogram/0,5 ml lösning när den har beretts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 100 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 100 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

Varje förfylld penna ger 100 mikrogram/0,5 ml lösning när den har beretts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 120 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 120 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

Varje förfylld penna ger 120 mikrogram/0,5 ml lösning när den har beretts enligt rekommendationerna.

ViraferonPeg 150 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 150 mikrogram peginterferon alfa-2b mätt som enbart protein.

Varje förfylld penna ger 150 mikrogram/0,5 ml lösning när den har beretts enligt rekommendationerna.

- Övriga innehållsämnen är:
Pulver: Vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatdihydrat, sackaros och polysorbat 80.
Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel består av pulver och spädningsvätska (lösning) till injektionsvätska, i förfylld injektionspenna (CLEARCLICK).

Det vita pulvret och den klara färglösa vätskan är båda inneslutna i en tvåkammarcylanderampull monterad i en förfylld injektionspenna för engångsbruk.

ViraferonPeg finns i flera förpackningsstorlekar:

- 1 förfylld penna innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning,
1 nål (påtryckbar),
2 rengöringsservetter;
- 4 förfyllda pennor innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning,
4 nålar (påtryckbara),
8 rengöringsservetter;
- 12 förfyllda pennor innehållande pulver och vätska till injektionsvätska, lösning,
12 nålar (påtryckbara),
24 rengöringsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien
 MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: 0800 38 695 (+32(0)27766211)
 dpoc_belux@merck.com

България
 Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Tel.: +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

Lietuva
 UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

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

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 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA TILL BIPACKSEDELN

Hur du använder ViraferonPeg förfylld injektionspenna

Följande bruksanvisning förklarar hur du använder den förfyllda injektionspennan för att ge dig själv en injektion. Läs bruksanvisningen noggrant och följ den steg för steg. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig hur du ska ge injektionerna. Försök inte ge en injektion förrän du är säker på att du förstår hur den förfyllda injektionspennan ska användas. Varje förfylld injektionspenna är endast avsedd för engångsbruk.

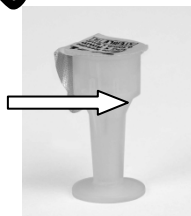
Förberedelser

- Hitta en väl upplyst, ren och slät arbetsyta, till exempel ett bord.
- Ta ut den förfyllda injektionspennan ur kylskåpet. Kontrollera datumet som finns tryckt på kartongen efter Utg.dat för att vara säker på att utgångsdatumet inte har passerats. Använd inte pennan om utgångsdatumet är passerat.
- Ta ut den förfyllda injektionspennan ur kartongen.
- Lägg den förfyllda injektionspennan på en slät ren yta. Vänta tills den blir rumstempererad (men inte mer än 25°C). Detta kan ta upp till 20 minuter.
- Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten. Håll arbetsyta, händer och injektionsställe rena för att minska risken för infektion.

Du kommer behöva följande material som finns i förpackningen:

- en förfylld injektionspenna (CLEARCLICK)
- en nål (påtryckbar)
- 2 rengöringsservetter

Påtryckbar
nål



Fönster

Nålskydd

Pennskaft

Doseringsknapp

1. Blanda

- Håll den förfyllda injektionspennan upprätt med doseringsknappen nedåt.
- Vrid doseringsknappen till nummer 1 (se bild 1). Du kan höra ett "klick"-ljud.



Bild 1

- SKAKA INTE FÖR ATT BLANDA. Vänd försiktigt den förfyllda injektionspennan upp och ner två gånger för att blanda (se bild 2).



Bild 2

- Titta i fönstret. Lösningen ska vara klar och färglös före användning. Några bubblor kan synas, men det är normalt. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

2. Sätt fast nålen

- Vrid doseringsknappen till nummer 2 (se bild 3). Du kan höra ett ”klick”-ljud.



Bild 3

Torka av toppen på den förfyllda injektionspennan där nålen kommer fästas med en rengöringsservett (se bild 4).



Bild 4

- Ta bort det gula pappret från nålhylsan innan nålen (påtryckbar nål) fästs på den förfyllda injektionspennan (se bild 5).



Bild 5

- Håll den förfyllda injektionspennan stadigt upprätt och tryck nålen rakt ner med ett bestämt tryck (se bild 6). Du kan höra ett mjukt ljud när nålen trycks på.

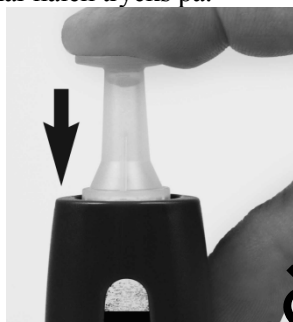


Bild 6

- Ta bort nålhylsan. Du kan se lite vätska sippra ut ur nålen (se bild 7). Detta är normalt.



Bild 7

3. Ställ in dosen

- Vrid doseringsknappen till din förskrivna dos (se bild 8). Du kan höra klickande ljud när du vrider doseringsknappen. Observera: nålskyddet kommer automatiskt att skjutas upp med ett "KNÄPP!" ljud när du vrider doseringsknappen (se bild 9). Du kan vrida upp eller ner till vilken dos som helst före injektion.



Bild 8



Bild 9

Du är klar för injektionen

- Välj ett injektionsställe på magen (buken) eller låret. Undvik naveln och midjan. Om du är mycket mager ska du bara använda låret för injektion. Du ska välja olika ställen varje gång du ger dig själv en injektion. Injicera inte ViraferonPeg på ett ställe där huden är irriterad, röd, har blåmärken, är infekterad eller har ärr, bristningar eller knölar.
- Torka injektionsstället med en ny rengöringsservett. Låt huden lufttorka.
- Nyp ett veck av lös hud i det område som du har rengjort för injektion.
- Tryck den förfyllda injektionspennan mot huden enligt bild 10. Skyddet kommer automatiskt glida bakåt så nålen kan injicera läkemedlet.
- **Håll den förfyllda injektionspennan mot huden i 15 sekunder.** Observera: den förfyllda injektionspennan kommer göra ett klickande ljud i upp till 10 sekunder – beroende på din dos. Ytterligare 5 sekunder säkerställer att hel dos levereras. Observera: När den förfyllda injektionspennan tas bort från huden kommer nålskyddet låsas på plats.

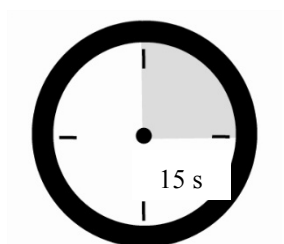


Bild 10: lårinjektion

Hantering av injektionsmaterialet

Den förfyllda injektionspennan, nålen och övrigt injektionsmaterial är avsett för engångsbruk och måste kasseras efter injektionen. Kassera den använda förfyllda injektionspennan på ett säkert sätt i en sluten behållare. Fråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om lämplig behållare.