

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med 1 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Styrken angir mengden av interferon alfa-2a enheten i peginterferon alfa-2a, uten å ta hensyn til pegyleringen.

* Virkestoffet, peginterferon alfa-2a er et kovalent konjugat av proteinet interferon alfa-2a, som er produsert ved rekombinant DNA teknologi i *Escherichia coli* med bis [monometoksy-polyetylglykol].

Potensen til dette legemidlet bør ikke sammenlignes med noen av de andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteinene i samme terapigruppe. For mer informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoff med kjent effekt: Benzylalkohol (10 mg/ 1 ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kronisk hepatitt B

Voksne pasienter

Pegasys er indisert til behandling av hepatitt B e antigen (HBeAg)-positiv eller HBeAg-negativ kronisk hepatitt B (CHB) hos voksne pasienter med kompensert leversykdom og tegn på viral replikasjon, økt alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk verifisert leverinflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrike pasienter i alderen 3 år og eldre

Pegasys er indisert til behandling av HBeAG-positiv kronisk hepatitt B hos ikke-cirrhotiske barn og ungdom fra 3 år og eldre med tegn på viral replikasjon og vedvarende forhøyede serum-ALAT nivåer. Vedrørende beslutning om å starte behandling av pediatrike pasienter, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Kronisk hepatitt C

Voksne pasienter

Pegasys er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos pasienter med kompensert leversykdom (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitt C virus (HCV) genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.2 og 5.1.

Pediatriske pasienter i alderen 5 år og eldre

Pegasys i kombinasjon med ribavirin er indisert til behandling av kronisk hepatitt C hos barn og ungdom, fra 5 år og eldre, som tidligere ikke er behandlet og som er HCV RNA-positive.

Ved beslutning om å starte behandling i barndommen, er det viktig å overveie veksthemming induisert av kombinasjonsbehandling. Reversibiliteten av veksthemming er usikker. Beslutningen om behandling bør tas i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes av lege med erfaring fra behandling av pasienter med hepatitt B eller C.

Se også preparatomtaler for legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Monoterapi ved hepatitt C bør kun vurderes i tilfeller av kontraindikasjon med andre legemidler.

Dosering

Kronisk hepatitt B - voksne pasienter

Anbefalt dose og behandlingsvarighet av Pegasys for både HbeAg-positive og HbeAg-negative kroniske hepatitt B pasienter er 180 mikrogram en gang i uken i 48 uker. For informasjon om prediktive verdier for respons under behandling, se pkt. 5.1.

Kronisk hepatitt C

Tidligere ubehandlede voksne pasienter

Anbefalt dose av Pegasys er 180 mikrogram en gang i uken, gitt i kombinasjon med oral ribavirin eller som monoterapi.

Ribavirindose i kombinasjon med Pegasys er oppgitt i tabell 1.

Ribavirindosen skal administreres sammen med mat.

Behandlingsvarighet – kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin

Varigheten av kombinasjonsbehandling med ribavirin mot kronisk hepatitt C, er avhengig av pasientens virale genotype. Pasienter infisert med HCV genotype 1 og som har detekterbare HCV RNA ved uke 4 uavhengig av virustall før behandling, bør få behandling i 48 uker.

Behandling i 24 uker kan overveies hos pasienter infisert med

- genotype 1 med lavt virustall (LVL) (≤ 800.000 IE/ml) ved behandlingsstart, eller
- genotype 4,

og som er HCV RNA negative etter 4 ukers behandling og som forblir HCV RNA negative etter 24 ukers behandling. Likevel kan en generell behandlingsvarighet på 24 uker være assosiert med høyere risiko for tilbakefall enn ved en behandlingsvarighet på 48 uker (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene bør det tas hensyn til toleranse for kombinasjonsterapi og prognostiske tilleggsfaktorer, slik som grad av fibrose, når man vurderer behandlingsvarighet. Forkortet behandlingsvarighet hos pasienter med genotype 1 og med høyt virustall (HVL) (> 800.000 IE/ml) ved behandlingsstart og som blir HCV RNA negative etter 4 ukers behandling og forblir HCV RNA negative etter 24 ukers behandling, bør vurderes med enda større forsiktighet, siden de begrensede dataene som er tilgjengelig antyder at dette signifikant kan påvirke den vedvarende virologiske responsen negativt.

Pasienter som er infisert med HCV genotype 2 eller 3 og som har detekterbar HCV RNA ved uke 4, uavhengig av virustall før behandling, bør få behandling i 24 uker. Behandling i kun 16 uker kan vurderes til utvalgte pasienter infisert med genotype 2 eller 3 med LVL (≤ 800.000 IE/ml) før behandlingsstart og som blir HCV negative etter 4 ukers behandling, og forblir HCV negative ved uke 16. Generelt kan 16 ukers behandling forbindes med en redusert mulighet for respons og med en høyere risiko for tilbakefall enn 24 ukers behandling (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene bør tålbarheten overfor kombinasjonsterapi og tilstedeværelse av kliniske og prognostiske faktorer i tillegg, slik som grad av fibrose, tas i betraktning når man vurderer avvik fra standard 24 ukers behandlingsvarighet. Forkortet behandlingsvarighet for pasienter med genotype 2 eller 3 med HVL (> 800.000 IE/ml) før behandling og som blir HCV negative etter 4 ukers behandlingsstart bør vurderes med enda større forsiktighet, siden dette signifikant kan påvirke den vedvarende virologiske responsen negativt (se tabell 1).

Tilgjengelige data for pasienter infisert med genotype 5 eller 6 er begrenset, og derfor anbefales kombinasjonsterapi med 1000/1200 mg ribavirin i 48 uker.

Tabell 1: Anbefalt dosering ved kombinasjonsterapi for voksne pasienter med kronisk hepatitt C

Genotype	Dose Pegasys	Dose ribavirin	Varighet
Genotype 1 LVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uker eller 48 uker
Genotype 1 HVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uker
Genotype 4 med RVR	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uker eller 48 uker
Genotype 1 eller 4 uten RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uker
Genotype 2 eller 3 uten RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uker
Genotype 2 eller 3 LVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 uker ^(a) eller 24 uker
Genotype 2 eller 3 HVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uker

*RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbar HCV RNA) etter 4 uker og HCV RNA udetekterbar etter 24 uker.

**RVR = rask virologisk respons (HCV RNA negativ) ved uke 4

LVL = ≤ 800.000 IE/ml, HVL = > 800.000 IE/ml

^(a) Det er enda ikke avklart om en høyere ribavirin dose (f.eks. 1000/1200 mg/dag basert på kroppsvekt) resulterer i høyere vedvarende virologisk responsrate enn 800 mg/dag, når behandlingen er forkortet til 16 uker.

Den totale kliniske nytten av forkortet initiell behandling i 16 uker istedenfor 24 uker, er ikke kjent, tatt i betraktning behovet for ny behandling hos ikke-respondere og pasienter med tilbakefall.

Anbefalt varighet for Pegasys i monoterapi er 48 uker.

Voksne pasienter som tidligere er behandlet

Anbefalt dose Pegasys i kombinasjon med ribavirin er 180 mikrogram subkutan en gang ukentlig. For pasienter < 75 kg og ≥ 75 kg, skal henholdsvis 1000 mg og 1200 mg ribavirin gis daglig, uavhengig av genotype.

Pasienter som har påviselig virus etter 12 uker, bør seponere behandlingen. Anbefalt total behandlingsvarighet er 48 uker. Hvis pasienter infisert med genotype 1-virus, og som tidligere ikke har respondert på behandling med peginterferon og ribavirin skal vurderes for behandling, er anbefalt total behandlingsvarighet 72 uker (se pkt. 5.1)

HIV-HCV koinfiserte voksne pasienter

Anbefalt dosering for Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin, er 180 mikrogram subkutant en gang i uken i 48 uker. For pasienter infisert med HCV genotype 1 < 75 kg og ≥ 75 kg, skal henholdsvis 1000 mg og 1200 mg ribavirin gis daglig. For pasienter infisert med andre HCV genotyper enn genotype 1, gis 800 mg ribavirin daglig. Behandlingsvarighet kortere enn 48 uker er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Behandlingsvarighet når Pegasys brukes i kombinasjon med andre legemidler

Se også preparatomtaler for legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Forutsigbarhet av respons og mangel på respons med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling – tidligere ubehandlede pasienter

Tidlig virologisk respons etter 12 ukers behandling, definert som 2 log reduksjon i viral titer eller ikke målbare nivåer av HCV RNA, har vist seg å være prediktive for vedvarende virologisk respons (se tabell 2 og 13).

Tabell 2: Prediktiv verdi av virologisk respons etter 12 ukers behandling med anbefalt doseringsregime ved Pegasys kombinasjonsterapi hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C

Genotype	Negativ			Positiv		
	Ingen respons etter 12 uker	Ingen vedvarende respons	Prediktiv verdi	Respons etter 12 uker	Vedvarende respons	Prediktiv verdi
Genotype 1 (N=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotype 2 og 3 (N=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Den negative prediktive verdi for vedvarende respons hos pasienter behandlet med Pegasys monoterapi var 98 %.

En tilsvarende negativ prediktiv verdi er observert hos HIV-HCV koinfiserte pasienter behandlet med Pegasys monoterapi eller i kombinasjon med ribavirin (henholdsvis 100 % (130/130) eller 98 % (83/85). Positive prediktive verdier på 45 % (50/110) og 70 % (59/84) ble observert for HIV-HCV koinfiserte pasienter genotype 1 og genotype 2/3 behandlet med kombinasjonsterapi.

Forutsigbarhet av respons og mangel på respons med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling – pasienter som tidligere er behandlet

Hos non-responder-pasienter, behandlet på nytt i 48 eller 72 uker, har virussuppresjon etter 12 uker (ikke målbar HCV RNA, definert som < 50 IE/ml) vist å være prediktiv for vedvarende virologisk respons. Sannsynligheten for ikke å oppnå en vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ukers behandling dersom virussuppresjon ikke var oppnådd etter 12 uker, var henholdsvis 96 % (363 av 380) og 96 % (324 av 339). Sannsynligheten for å oppnå en vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ukers behandling dersom virussuppresjon var oppnådd etter 12 uker, var henholdsvis 35 % (20 av 57) og 57 % (57 av 100).

Dosejustering ved bivirkninger hos voksne pasienter

Generelt

Når moderate til alvorlige bivirkninger (vurdert klinisk og/eller ved laboratorieverdier) nødvendiggjør justering av dosen, er det ofte tilstrekkelig å senke dosen til 135 mikrogram for voksne pasienter. I noen tilfeller må dosen senkes til 90 mikrogram eller 45 mikrogram. Når bivirkningene avtar, kan man vurdere å øke dosen opp mot opprinnelig dose igjen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hematologiske (se også tabell 3)

Dosereduksjon anbefales for voksne hvis absolutt antall nøytrofile celler (ANC) er 500 til < 750 celler/mm³. For pasienter med ANC < 500 celler/mm³, bør behandlingen stoppes inntil ANC-verdiene igjen blir > 1 000 celler/mm³. Behandlingen bør da gjenopptas med dosering 90 mikrogram Pegasys og overvåking av antall nøytrofile celler.

Dosereduksjon til 90 mikrogram anbefales hvis antall trombocytter er 25 000 til < 50 000 celler/mm³. Seponering av behandlingen anbefales hvis antall trombocytter faller til < 25 000 celler/mm³.

Spesifikke anbefalinger for håndtering av behandlingsfremkalt anemi hos voksne er som følger: ribavirin bør reduseres til 600 milligram/dag (200 milligram morgen og 400 milligram kveld) hvis ett av følgende inntreffer: (1) en pasient uten signifikant kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin til < 10 g/dl og $\geq 8,5$ g/dl, eller (2) en pasient med stabil kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin på ≥ 2 g/dl iløpet av en av de fire behandlingsukene. Det er ikke anbefalt å reinnsatte opprinnelig dosering. Ribavirin bør avbrytes hvis ett av følgende inntreffer: (1) en pasient uten signifikant kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin bekreftet til < 8,5 g/dl; (2) en pasient med stabil kardiovaskulær sykdom vedlikeholder en hemoglobinverdi på < 12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose. Hvis abnormaliteten reverseres, kan ribavirin reintroduseres med 600 milligram daglig, og videre økes til 800 milligram daglig etter vurdering av behandlende lege. Det er imidlertid ikke anbefalt å øke tilbake til opprinnelig dosering.

Tabell 3: Dosejustering ved bivirkninger hos voksne pasienter (se også tekst over for ytterligere veiledning)

	Reduser ribavirin til 600 mg	Tilbakehold ribavirin	Reduser Pegasys til 135/90/45 mikrogram	Tilbakehold Pegasys	Avbryt kombinasjon
Absolutt nøytrofil tall			500 til <750 celler/mm ³	<500 celler/mm ³	
Trombocytttall			25 000 til <50 000 celler/mm ³		<25 000 celler/mm ³
Hemoglobin-uten kardiologisk sykdom	<10 g/dl, og $\geq 8,5$ g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobin-stabil kardiologisk sykdom	reduksjon ≥ 2 g/dl iløpet av en av 4 uker	<12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose			

Ved ribavirinintoleranse bør Pegasys monoterapi fortsette.

Leverfunksjon

Varierende, abnorme verdier i leverfunksjonstester er vanlig hos pasienter med kronisk hepatitt C. Økninger i ALAT-verdier over utgangsverdien (baseline, BL) er også sett hos pasienter behandlet med Pegasys, og også hos pasienter med virologisk respons.

I kliniske studier med voksne kronisk hepatitt C pasienter er det sett isolerte økninger i ALAT (≥ 10 x øvre referansegrense [upper limit of normal, ULN], eller ≥ 2 x utgangsverdi for pasienter med en utgangsverdi ALAT ≥ 10 x ULN), som løste seg uten dosemodifisering, i 8 av 451 pasienter som ble behandlet med kombinasjonsterapi. Hvis økning i ALAT er progressiv eller vedvarende, bør dosen initialt reduseres til 135 mikrogram. Hvis ALAT-verdien fortsetter å øke progressivt til tross for dosereduksjonen, eller følges av økt bilirubin eller tegn på leversvikt, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

For kroniske hepatitt B pasienter er forbigående oppblussinger i ALAT nivåer ikke uvanlig, noen ganger overstiger ALAT nivået 10x ULN, og dette kan reflektere "immunclearance". Behandling bør normalt ikke initieres dersom ALAT er > 10x ULN. Ved oppblussinger i ALAT bør det overveies å fortsette behandlingen med hyppigere monitorering av leverfunksjon. Dersom Pegasysdosen er redusert eller holdt tilbake, kan behandling startes opp igjen så snart oppblussingen avtar (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere den anbefalte doseringen på 180 mikrogram en gang i uken når en innleder Pegasys behandling hos eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. En redusert dose på 135 mikrogram én gang ukentlig er anbefalt hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (se pkt. 5.2). Uansett startdose eller grad av nedsatt nyrefunksjon bør pasientene monitoreres slik at en kan gjøre passende dosereduksjoner hvis det oppstår bivirkninger under behandlingen med Pegasys.

Nedsatt leverfunksjon

Det er dokumentert at Pegasys har effekt og sikkerhet hos pasienter med kompensert cirrhose (f.eks. Child Pugh A). Sikkerhet og effekt av Pegasys er ikke utredet hos pasienter med dekompensert cirrhose (f.eks. Child Pugh B eller C eller blødende øsofagusvaricer) (se pkt. 4.3).

Child-Pugh klassifiseringen deler pasientene i grupper; A, B og C, eller "Lett", "Moderat" og "Alvorlig", relatert til poeng på henholdsvis 5-6, 7-9 og 10-15

Modifisert vurdering

Vurdering	Grad av abnormalitet	Poeng
Encefalopati	Ingen	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4 *	3
Ascites	Fravær	1
	Svak	2
	Moderat	3
S-Bilirubin (mg/dl)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
SI enhet=mikromol/l	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
S-Albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

* gradering i henhold til Trey, Burns, og Saunders (1966)

Pediatrik populasjon

Pegasys er kontraindisert hos nyfødte og barn under 3 år på grunn av hjelpestoffet benzyalkohol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter som starter behandling før fylte 18 år, bør opprettholde den pediatrike doseringen inntil behandlingen er ferdig.

Doseringen av Pegasys til pediatrike pasienter baseres på kroppsoverflateareal (Body Surface Area, BSA). For å beregne kroppsoverflateareal, anbefales det å bruke Mostellers formel:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{H\ddot{o}yde (cm) \times vekt (kg)}{3600}\right)}$$

Anbefalt behandlingsvarighet for pasienter med kroniske hepatitt B er 48 uker.

Før behandling av kronisk hepatitt B startes, bør vedvarende forhøyede serum-ALAT nivåer ha blitt dokumentert. Responsraten var lavere hos pasienter med ingen eller minimal økning i ALAT nivå ved baseline (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarigheten med Pegasys i kombinasjon med ribavirin hos pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C avhenger av viral genotype. Pasienter infisert med viral genotype 2 eller 3 bør få behandling i 24 uker, mens pasienter infisert med noen av de andre genotypene bør få behandling i 48 uker.

Pasienter som fortsatt har detekterbare nivåer av HCV RNA, til tross for en initiell behandling i 24 uker, bør avbryte behandlingen, fordi det er lite sannsynlig at de vil oppnå en vedvarende virologisk respons ved fortsatt behandling.

For barn og ungdom i alderen 3 til 17 år med kroniske hepatitt B og som har kroppsoverflateareal større enn 0,54 m² og for barn og ungdom i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitt C og som har kroppsoverflateareal større enn 0,71 m², er anbefalt dose for Pegasys oppgitt i tabell 4.

Tabell 4: Pegasys doseringsanbefalinger for pediatrike pasienter med kronisk hepatitt B og kronisk hepatitt C

Kroppsoverflateareal (BSA) spennvidde (m ²)		Ukentlig dose (mikrog)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

For pediatrike pasienter, basert på toksisitet, kan det foretas dosemodifikasjon opp til tre nivåer før doseringsavbrudd eller seponering vurderes (se tabell 5).

Tabell 5: Anbefalt dosemodifikasjon for Pegasys for pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C eller kronisk hepatitt B

Startdose (mikrog)	1. nivå reduksjon (mikrog)	2. nivå reduksjon (mikrog)	3. nivå reduksjon (mikrog)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Anbefalinger for dosemodifikasjoner av Pegasys for toksisitet i den pediatrike populasjonen med kroniske hepatitt B og kronisk hepatitt C er vist i tabell 6.

Tabell 6: Anbefalt dosemodifikasjon for Pegasys for toksisitet hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C

Toksisitet	Pegasys dosemodifikasjon
Nøyтроpeni	500 til < 750 celler/mm ³ : Umiddelbar 1. nivåjustering. 250 til < 500 celler/mm ³ : Avbryt dosering inntil ≥ 1000 celler/mm ³ , og gjenoppta så dose med en 2. nivåjustering og monitorer. < 250 celler/mm ³ (eller febril nøyтроpeni): Avbryt behandlingen.
Trombocytopeni	Blodplater 25 000 til < 50 000 celler/mm ³ : 2. nivåjustering. Blodplater < 25 000 celler/mm ³ : Avbryt behandlingen.
Økt alanin-aminotransferase (ALAT)	For vedvarende eller økende stigninger ≥ 5 , men < 10 x ULN, reduser dosen med en 1. nivåjustering og monitorer ukentlig ALAT-verdi for å sikre at den er stabil eller blir redusert. For vedvarende ALAT-verdier ≥ 10 x ULN: Avbryt behandlingen.

Dosejustering hos pediatriske pasienter – kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin

For barn og ungdom i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitt C, er den anbefalte dosen med ribavirin basert på pasientens kroppsvekt, med en dose på 15 mg/kg/dag som mål, fordelt på to daglige doser. For barn og ungdom på 23 kg eller mer, er en doseringsplan med bruk av 200 mg ribavirin å finne i tabell 7. Pasienter og omsorgspersoner må ikke forsøke å dele 200 mg tablettene.

Tabell 7: Ribavirin doseringsanbefalinger for barn med kronisk hepatitt C i alderen 5 til 17 år

Kroppsvekt i kg ("lbs")	Daglig dose ribavirin (ca. 15 mg/kg/dag)	Antall tabletter ribavirin
23 – 33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
34 – 46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
47 – 59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
60 – 74 (132-163)	1000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter morgen 3 x 200 mg tabletter kveld
≥ 75 (>165)	1200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter morgen 3 x 200 mg tabletter kveld

Det er viktig å bemerke at ribavirin aldri skal gis som monoterapi. Med mindre noe annet er nevnt, bør håndtering av all annen toksisitet følge anbefalingene for voksne.

Hos pediatriske pasienter, vil ribavirin behandlings-assosiert toksisitet, slik som anemi som plutselig oppstår under behandling, håndteres ved reduksjon av full dose. Nivåer av dosereduksjon finnes i tabell 8.

Tabell 8: Anbefalt dosemodifikasjon for ribavirin hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C

Full dose (ca. 15 mg/kg/dag)	Ett trinns dosemodifikasjon (ca. 7,5 mg/kg/dag)	Antall tabletter ribavirin
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld

Det er begrenset erfaring med Pegasys til behandling av pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i alderen 3 til 5 år, eller som har mislyktes med adekvat behandling tidligere. Det finnes ingen data for pediatriske pasienter koinfisert med HCV/HIV eller med svekket nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Pegasys administreres subkutan i mage eller lår. Eksponering av Pegasys økte i studier som fulgte administrasjon av Pegasys i armen (se pkt. 5.2).

Bruk en steril kanyler og sprøyte for å tilberede Pegasys.

Pegasys er beregnet til administrasjon av pasienten eller omsorgsperson. Hvert hetteglass bør kun brukes av en person og er til engangsbruk.

Hensiktsmessig trening anbefales for ikke-helsepersonell som skal administrere dette legemidlet. Bruksanvisningen, vedlagt i pakningen, må følges nøye av pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, alfa-interferoner eller (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Autoimmun hepatitt
- Alvorlig leverforstyrrelse eller dekompensert levercirrhose
- En sykehistorie med alvorlig tidligere hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom, i løpet av siste 6 måneder (se pkt. 4.4)
- HIV-HCV-pasienter med cirrhose og Child Pugh verdi ≥ 6 , unntatt når dette skyldes indirekte hyperbilirubinemi forårsaket av legemidler som atazanavir og indinavir.
- Kombinasjon med telbivudin (se pkt. 4.5)
- Nyfødte og barn under 3 år, på grunn av hjelpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.4 for benzylalkohol)
- Pediatriske pasienter, med eksisterende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatri og sentralnervesystem (CNS): Alvorlige CNS-effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk har blitt observert hos noen pasienter under behandling med Pegasys, og selv etter avsluttet behandling, hovedsakelig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Andre CNS-effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre sånn som drapstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert for alfainterferoner. Alle pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom symptomer på psykiatriske lidelser forekommer, skal den potensielle alvorlighetsgraden av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmordstanker oppdages, anbefales det at behandling med Pegasys avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon dersom dette er hensiktsmessig.

Pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser: Dersom behandling med Pegasys vurderes som nødvendig hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, skal dette kun startes opp etter å ha sørget for passende individualisert diagnostikk og terapeutisk oppfølging av den psykiatriske lidelsen. Bruk av Pegasys til barn og ungdom med eksisterende eller tidligere psykiatriske lidelser er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter som bruker/misbruker stoff: Pasienter med HCV-infeksjon som samtidig har rusproblemer (alkohol, cannabis osv.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverring av allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa er vurdert til å være nødvendig hos disse pasientene, bør eksisterende samtidig psykiatrisk sykdom og muligheten for annet stoffbruk vurderes nøye, og være tilstrekkelig håndtert før behandlingsstart. Om nødvendig bør det vurderes en tverrfaglig tilnærming som inkluderer psykiatrisk helsepersonell eller en spesialist på avhengighet, for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienter bør overvåkes nøye under behandlingen og selv etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon er anbefalt ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og stoffbruk.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

I løpet av behandling med Pegasys +/- ribavarin som varer i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til 17 år, var vekttap og veksthemming vanlig (se pkt. 4.8 og 5.1).

Forventet nytteverdi av behandling for hvert enkelt tilfelle bør nøye avveies opp mot sikkerhetsresultater observert hos barn og ungdom i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1). Det er viktig å ta i betraktning at behandlingen med Pegasys +/- ribavirin medfører en veksthemming i løpet av behandlingen, reversibiliteten av dette er usikker.

Risikoen for veksthemming bør veies opp mot sykdommens karakter hos barnet, slik som bevis for sykdomsprogresjon (særlig fibrose), komorbiditeter som kan ha negativ påvirkning av sykdomsprogresjon (slik som HIV koinfeksjon), så vel som prognostiske responsfaktorer (for HBV-infeksjon hovedsaklig HBV genotype og ALAT nivåer; for HCV-infeksjon hovedsaklig HCV genotype og HCV RNA nivåer) (se pkt. 5.1).

Når det er mulig, bør barnet behandles etter puberteten for å redusere risikoen for veksthemming. Det finnes ingen data på langtidseffekter på kjønnsmodning.

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Laboratorieprøver før og under behandling

Før behandling med Pegasys startes, anbefales standard hematologiske og biokjemiske laboratorieprøver for alle pasienter.

Følgende kan betraktes som utgangsverdier for behandlingsstart:

- Trombocytall $\geq 90\,000$ celler/mm³
- ANC ≥ 1500 celler/mm³
- Tilstrekkelig kontrollert tyreoidfunksjon (TSH og T4).

Hematologiske prøver bør gjentas 2 uker og 4 uker etter behandlingsstart. Biokjemiske prøver bør gjentas 4 uker etter behandlingsstart. I løpet av behandlingen bør prøver gjentas med jevne mellomrom (inkludert glukosemonitorering).

I kliniske studier ble Pegasys-behandling knyttet til fall i både totalt leukocytall (WBC) og ANC, vanligvis i løpet av de første 2 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Videre fall etter 8 ukers behandling forekom sjelden. Nedgangen i ANC var reversibel ved dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2), for de fleste pasientene ble normalverdier nådd innen 8 uker og alle pasientene var tilbake til utgangsverdiene etter ca 16 uker.

Behandling med Pegasys har vært assosiert med nedsatt trombocytall. Dette gikk tilbake til nivået før behandling i løpet av observasjonsperioden etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). I noen tilfeller kan det være nødvendig med dosejustering (se pkt. 4.2).

Anemi (hemoglobin < 10 g/dl) er observert hos opptil 15% av kronisk hepatitt C pasientene i kliniske studier hvor Pegasys og ribavirin ble brukt i kombinasjon. Frekvensen avhenger av behandlingens varighet og dose ribavirin (se pkt. 4.8.). Risiko for utvikling av anemi er høyere hos kvinner enn hos menn.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Pegasys i kombinasjon med andre potensielt myelosuppressive midler.

Pancytopeni og benmargsuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrasjon av peginterferon og ribavirin sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av HCV antiviral behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

Bruk av Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling hos pasienter med kronisk hepatitt C, der tidligere behandling har sviktet, er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter som seponerte tidligere behandling på grunn av hematologiske bivirkninger. Leger som vurderer behandling av disse pasientene bør nøye vurdere risikoen opp mot nytten av ny behandling.

Endokrine system

Unormal tyreoidfunksjon, eller forverring av eksisterende tyreoiddysfunksjon, er rapportert under behandling med alfa-interferoner, inkludert Pegasys. Før behandling med Pegasys, bør nivåene av TSH og T4 måles. Pegasysbehandling kan starte eller fortsette hvis TSH-verdiene kan holdes innenfor normalområdet ved medikamentell behandling. Hvis pasienten i løpet av behandlingen utvikler symptomer på mulig tyreoid dysfunksjon, bør TSH-verdien måles (se pkt. 4.8). Hypoglykemi, hyperglykemi og diabetes mellitus er sett hos pasienter behandlet med Pegasys (se pkt. 4.8). Pasienter med disse lidelsene og som ikke kan kontrolleres effektivt ved hjelp av legemidler, bør ikke begynne med Pegasys monoterapi eller kombinasjonsbehandling med Pegasys/ribavirin. Pasienter som utvikler disse lidelsene under behandling og som ikke kan kontrolleres med legemidler, bør seponere Pegasys eller Pegasys/ribavirin behandlingen.

Kardiovaskulære system

Hypertensjon, supraventrikulær arrytmi, hjertesvikt, brystmerter og hjerteinfarkt har vært assosiert med alfa-interferon-behandling, inkludert Pegasys. Det er anbefalt at pasienter med underliggende hjerteabnormaliteter tar et elektrokardiogram før behandling med Pegasys startes. Hvis det foreligger svekkelse av kardiovaskulær status, skal behandling utelukkes eller avsluttes. Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom, kan anemi nødvendiggjøre dosereduksjon eller seponering av ribavirin (se pkt. 4.2).

Leverfunksjon

Hos pasienter som viser tegn til utvikling av leversvikt i løpet av behandlingen, bør Pegasys seponeres. Økninger i ALAT-verdier over utgangsverdien er observert hos pasienter behandlet med Pegasys, også hos pasienter med viral respons. Behandlingen bør seponeres hvis ALAT-økningen fortsetter og er klinisk signifikant, til tross for dosereduksjon, eller følges av økt direkte bilirubin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved kronisk hepatitt B, forskjellig fra ved hepatitt C, er sykdomsforverring under behandling ikke uvanlig og karakterisert ved forbigående og potensielt signifikante økninger i serum ALAT. I kliniske studier med Pegasys ved HBV, har tydelige transaminaseforhøyninger blitt ledsaget av små endringer i andre mål på leverfunksjon og uten tegn til leverdekompanasjon. I cirka halvparten av tilfellene hvor transaminaseforhøyninger oversteg 10 x ULN, ble Pegasys-dosen redusert eller holdt tilbake inntil forhøyningen i transaminaser avtok, mens i resten av tilfellene ble behandlingen fortsatt uendret. Hyppigere monitorering av leverfunksjonen ble anbefalt i alle tilfeller.

Hypersensitivitet

Alvorlige, akutte hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkospasmer, anafylaksi) har sjelden blitt observert ved alfa-interferonbehandling. Hvis dette skjer, må behandlingen avbrytes og relevant behandling gis umiddelbart. Forbigående utslett nødvendiggjør ikke behandlingsavbrudd.

Autoimmun sykdom

Utvikling av auto-antistoff og autoimmune sykdommer har vært rapportert ved behandling med alfa-interferoner. Pasienter som er predisponert for autoimmune sykdommer kan være utsatt for økt risiko. Pasienter med symptomer på autoimmune sykdommer bør nøye følges opp, og nytte-risiko forholdet ved fortsatt interferonterapi bør revurderes (se også *Endokrine system* i pkt. 4.4 og 4.8).

Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har vært rapportert hos pasienter med kronisk hepatitt C behandlet med interferon. Dette syndromet er en granulomatøs inflammatorisk lidelse som påvirker øyne, hørsel, hjernehinne og hud. Ved mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling seponeres og behandling med kortikosteroid vurderes (se pkt. 4.8).

Feber/infeksjoner

Mens feber kan være knyttet til de influensalignende symptomene som ofte sees ved interferonbehandling, må andre årsaker til vedvarende feber, spesielt alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale eller som skyldes sopp) utelukkes, særlig hos pasienter med nøytropeni. Alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale, fungale) og sepsis har blitt rapportert under behandling med alfa interferoner, inkludert Pegasys. Passende antiinfektiv behandling bør startes umiddelbart og seponering av behandlingen bør vurderes.

Øyeforandringer

Det har i sjeldne tilfeller vært rapportert retinopati inkludert blødninger i retina, tåkeflekker i synsfeltet ("cotton wool spots"), stasepapill, optisk neuropati, og innsnevrede arterier eller vener i retina som igjen kan resultere i synstap etter behandling med Pegasys. Alle pasienter bør ha en øyeundersøkelse før oppstart av behandling. Alle meldinger om nedsatt syn eller tap av syn må umiddelbart følges opp med en komplett undersøkelse av øynene. Hos voksne og pediatriske pasienter med kjent øyesykdom (f.eks. ved diabetisk- eller hypertensiv retinopati) anbefales å foreta regelmessige oftamologiske undersøkelser mens Pegasysbehandlingen pågår. Pegasysbehandling bør avbrytes hos pasienter som utvikler nye eller forverrede oftalmologiske lidelser.

Lungeforandringer

Lungesyntomer som dyspne, lungeinfiltrater, pneumoni og pneumonitt er rapportert under behandling med Pegasys. Ved vedvarende eller uforklarlige lungeinfiltrater eller nedsatt lungefunksjon, bør behandlingen seponeres.

Hudsykdommer

Bruk av alfa-interferoner er forbundet med forverring eller fremprovosering av psoriasis og sarkoidose. Pegasys må brukes med forsiktighet hos pasienter med psoriasis og ved utbrudd eller forverring av psoriasis-lesjoner, bør en vurdere om behandlingen skal seponeres.

Transplantasjon

Sikkerhet og effekt av Pegasys- og ribavirin-behandling hos pasienter med levertransplantasjon eller andre transplantasjoner er ikke utredet. Avstøtning av lever og nyre har blitt rapportert med Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin.

HIV-HCV-koinfiserte pasienter

Se de respektive preparatomtalene for antiretrovirale legemidler som skal benyttes sammen med HCV-terapi, og vær oppmerksom på toksistet og behandling av denne for hvert enkelt preparat, samt potensiell overlapping av toksisitet for Pegasys med eller uten ribavirin. I studie NV15961 var insidensen av pankreatitt og/eller melkesyreacidose 3% (12/398) hos pasienter som ble samtidig behandlet med stavudin og interferonterapi med eller uten ribavirin.

Pasienter koinfisert med HIV, og som behandles med "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART), kan ha en økt risiko for utvikling av melkesyreacidose. Forsiktighet skal derfor utvises dersom Pegasys og ribavirin gis som tillegg til HAART behandling (se preparatomtalen (SPC) for ribavirin).

Koinfiserte pasienter med alvorlig cirrhose og som mottar HAART, kan også ha økt risiko for å utvikle leverdekompensasjon og mulig død, hvis de behandles med ribavirin i kombinasjon med interferoner, inkludert Pegasys. Følgende variabler ved oppstart av behandlingen kan hos koinfiserte pasienter med cirrhose settes i sammenheng med leverdekompensasjon: økt serum bilirubin, redusert hemoglobin, økt alkalisk fosfatase eller redusert antall blodplater, og behandling med didanosine (ddI).

Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefales ikke på grunn av økt risiko for anemi (se pkt. 4.5).

Under behandling skal koinfiserte pasienter monitoreres nøye med hensyn til tegn og symptomer på leverdekompensasjon (inkl. ascites, encefalopati, blødende varicer, nedsatt syntetisk leverfunksjon, f.eks. Child Pugh verdi på 7 eller høyere). Child Pugh verdien kan påvirkes av faktorer som er relatert til behandlingen (dvs. indirekte hyperbilirubinemi, nedsatt albumin) og kan ikke nødvendigvis tilskrives leverdekompensasjon. Behandling med Pegasys skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med leverdekompensasjon.

Hos HIV-HCV koinfiserte pasienter foreligger kun begrenset dokumentasjon for pasienter med CD4-tall lavere enn 200 celler/mikrol. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Dentale og periodontale sykdommer

Dentale og periodontale sykdommer som kan føre til at man mister tenner har vært rapportert hos pasienter som fikk Pegasys og ribavirin i kombinasjon. I tillegg kan munntørrrhet ha en skadelig effekt på tenner og slimhinner i munnen under langtidsbehandling med Pegasys og ribavirin i kombinasjon. Pasienter bør pusse tenner nøye to ganger daglig og ha jevnlig undersøkelse hos tannlege. I tillegg kan noen pasienter kaste opp. Hvis denne reaksjonen oppstår, bør de rådes til å skylle munnen nøye etterpå.

Bruk av peginterferon monoterapi som vedlikeholdsbehandling over lang tid (ikke godkjent bruk)

I en randomisert, kontrollert amerikansk studie (HALT-C) med HCV non-responder pasienter med variert grad av fibrose, der behandling med Pegasys monoterapi 90 mikrogram/uke i 3,5 år ble undersøkt, ble det ikke observert signifikant reduksjon i hyppighet av fibroseprogresjon eller relaterte kliniske hendelser.

Hjelpestoffer

Pegasys inneholder benzylalkohol. Må ikke gis til premature spedbarn eller nyfødte. Kan forårsake toksiske reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner hos spedbarn og barn opp til 3 år.

Pegasys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Administrasjon av Pegasys 180 mikrogram én gang i uken i 4 uker hos friske menn, viste ingen endring i farmakokinetisk profil for mefenytoin, dapson, debrisoquin eller tolbutamid. Dette indikerer at Pegasys ikke har effekt *in vivo* på den metabolske aktiviteten av isoenzymene cytokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6.

I samme studie ble det sett en 25 % økning i AUC for teofyllin (markør for aktiviteten til cytokrom P450 1A2). Dette viste at Pegasys er en hemmer av aktiviteten til cytokrom P450 1A2. Serumkonsentrasjoner av teofyllin bør overvåkes og relevante dosejusteringer av teofyllin bør gjøres for pasienter som behandles samtidig med teofyllin og Pegasys. Interaksjonen mellom Pegasys og teofyllin antas å nå maksimum etter mer enn 4 ukers behandling med Pegasys.

HCV monoinfiserte pasienter og HBV monoinfiserte pasienter

I en farmakokinetikkstudie hvor 24 HCV pasienter samtidig ble behandlet med metadon vedlikeholdsterapi (median dose 95 mg; variasjon fra 30 mg til 150 mg), ble behandling med Pegasys 180 mikrogram subkutant en gang pr uke i 4 uker assosiert med gjennomsnittlige metadonkonsentrasjoner som var 10 % til 15 % høyere enn utgangspunktet. Det er ukjent om dette er klinisk betydningsfylt; pasientene bør likevel monitoreres med hensyn på tegn og symptomer på metadontoksisitet. Spesielt hos pasienter som står på en høy metadondose bør risiko for QTc forlengelse vurderes.

Ribavirin, ved dets hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, kan interferere med azatioprin metabolismen, og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksisitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av peginterferon alfa-2a og ribavirin samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten

ved samtidig behandling med ribavirin og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk monitorering ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksisitet, og behandlingen med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

Resultater fra farmakokinetiske substudier av pivotale fase III studier indikerte ingen farmakokinetisk interaksjon mellom lamivudin og Pegasys hos HBV-pasienter eller mellom Pegasys og ribavirin hos HCV-pasienter.

En klinisk studie som undersøkte kombinasjonen av telbivudin 600 mg daglig og pegylert interferon alfa-2a, 180 mikrogram en gang ukentlig gitt subkutant for behandling av HBV, indikerer at kombinasjonen gir økt risiko for utvikling av perifer nevropati. Mekanismen bak dette er ikke kjent, derfor kan samtidig behandling med telbivudin og andre interferoner (pegylerte eller standard) også medføre en tilleggsrisiko. Nytteverdien av kombinasjonen telbivudin og interferon alfa (pegylert eller standard) er dessuten ikke vist.

Kombinasjonen av Pegasys med telbivudin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

HIV-HCV koinfiserte pasienter

Det ble ikke observert entydige legemiddelinteraksjoner hos 47 HIV-HCV koinfiserte pasienter som fullførte en 12-ukers farmakokinetisk sub-studie for å undersøke ribavirins effekt på intracellulær fosforylering av noen nukleosid reverstranskriptasehemmere (lamivudin og zidovudin eller stavudin). Imidlertid var konfidensintervallet ganske vidt på grunn av stor variasjon. Plasma eksponeringen av ribavirin syntes ikke å være påvirket av samtidig administrering av nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs).

Samtidig administrering av ribavirin og didanosin anbefales ikke. Eksponeringen av didanosin eller dets aktive metabolitt (dideoxyadenosin 5'-trifosfat) er økt *in vitro* når didanosin administreres sammen med ribavirin. Tilfeller av fatal leversvikt, samt perifer neuropati, pankreatitt og symptomatisk hyperlaktatemi/melkesyreacidose har vært rapportert ved bruk av ribavirin.

Forverring av anemi på grunn av ribavirin er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt for å behandle HIV, selv om det gjenstår å klarlegge den nøyaktige mekanismen. Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefales ikke på grunn av økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Det bør overveies å erstatte zidovudin i et antiretroviralt kombinasjonsregime dersom dette allerede er etablert. Dette er særlig viktig hos pasienter med kjent zidovudin-indusert anemi i anamnesen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data om bruk av peginterferon alfa-2a hos gravide kvinner. Dyrestudier med interferon alfa-2a har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) og den potensielle risikoen hos mennesker er ukjent. Pegasys skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om peginterferon alfa-2a/metabolitter utskilles i human brystmelk. På grunn av risiko for bivirkninger hos diende spedbarn, bør amming avsluttes før behandling igangsettes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekt av peginterferon alfa-2a på fertiliteten hos kvinner. En forlengelse av menstruasjonssyklus er sett med peginterferon alfa-2a hos hunnaper (se pkt. 5.3).

Bruk sammen med ribavirin

Signifikante teratogene og/eller embryotoksiske effekter er påvist i alle dyremodeller som er undersøkt med ribavirin. Ribavirin-terapi er kontraindisert hos gravide kvinner. Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet, både hos kvinner som selv er pasienter og hos partnere til menn som bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin. Kvinnelige pasienter i befruktningsdyktig alder må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Se forøvrig preparatomtalen (SPC) for ribavirin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pegasys har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som utvikler svimmelhet, forvirring, søvnighet eller tretthet bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Kronisk hepatitt B hos voksne pasienter

I kliniske studier med 48 ukers behandling og 24 ukers oppfølging, var sikkerhetsprofilen til Pegasys ved kroniske hepatitt B tilsvarende den som er sett ved kronisk hepatitt C. Med unntak av pyreksi, var frekvensen for hovedandelen av de rapporterte bivirkningene betydelig lavere hos pasienter med kroniske hepatitt B behandlet med Pegasys monoterapi sammenlignet med kronisk hepatitt C - pasienter behandlet med Pegasys monoterapi (se tabell 9). Av de Pegasys-behandlede pasientene opplevde 88 % bivirkninger sammenlignet med 53 % av pasientene i lamivudin-sammenligningsgruppen, mens 6 % av de Pegasys-behandlede og 4 % av de lamivudin-behandlede pasientene opplevde alvorlige bivirkninger i løpet av studiene. Bivirkninger eller unormale laboratorieverdier førte til at 5 % av pasientene trakk seg fra Pegasys-behandlingen, mens mindre enn 1 % av pasientene trakk seg fra lamivudinbehandlingen på grunn av dette. Prosentandelen av pasienter med cirrhose som trakk seg fra behandling var tilsvarende den totale populasjonen i hver behandlingsgruppe.

Kronisk hepatitt C hos voksne pasienter

Frekvens og alvorlighetsgrad av de hyppigst rapporterte bivirkningene for Pegasys er som ved behandling med interferonalfa-2a (se tabell 9). De hyppigst rapporterte bivirkningene med Pegasys 180 mikrogram var oftest lett til moderat alvorlige og kunne avhjelpes uten doseendring eller seponering.

Kronisk hepatitt C hos tidligere non-responder-pasienter

Totalt sett var sikkerhetsprofilen for Pegasys i kombinasjon med ribavirin hos tidligere non-responder-pasienter tilsvarende som hos tidligere ubehandlede pasienter. I en klinisk studie med pasienter som ikke hadde respondert på tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b/ribavirin, og som eksponerte pasientene for behandling i enten 48 eller 72 uker, var frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger eller unormale laboratorieverdier fra Pegasysbehandling og ribavirinbehandling henholdsvis 6 % og 7 % i 48-ukers armene og henholdsvis 12 % og 13 % i 72-ukers armene. Tilsvarende var det for pasienter med cirrhose eller med forstadier til cirrhose, frekvensen av seponering fra Pegasysbehandling og ribavirinbehandling var høyere i armene med 72-ukers behandling (13 % og 15 %) enn i 48-ukers armene (6 % og 6 %). Pasientene som seponerte tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b/ribavirin på grunn av hematologisk toksisitet var ekskludert fra å delta i denne studien.

I en annen klinisk studie, ble non-responder-pasienter med fremskreden fibrose eller cirrhose (Ishak score 3 til 6) og blodplatetall ved studiestart så lavt som 50 000 celler/mm³, behandlet i 48 uker. Unormale hematologiske laboratorieverdier observert i løpet av de første 20 ukene av studien inkluderte anemi (26 % av pasientene fikk hemoglobinverdi < 10 g/dl), nøytropeni (30 % fikk ANC < 750 celler/mm³) og trombocytopeni (13 % fikk blodplatetall < 50 000 celler/mm³) (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C og HIV-koinfeksjon

Hos HIV-HCV koinfiserte pasienter var den kliniske bivirkningsprofilen for Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin, lik som den observert hos pasienter med kun HCV infeksjon. For HIV-HCV pasientene som fikk Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling, ble andre bivirkninger rapportert i $\geq 1\%$ til $\leq 2\%$ av pasientene: hyperlaktacide mi/laktisk acidose, influensa, pneumoni, affektlabilitet, apati, tinnitus, smerte i svelg og strupe, keilitt, ervervet lipodystrofi og kromaturi. Pegasysbehandlingen ble assosiert med en reduksjon av absolutt CD4+ celletall i løpet av de fire første behandlingsukene uten reduksjon i prosent CD4+ celler. Reduksjonen i CD4+ celletall var reversibel ved dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Bruk av Pegasys hadde ingen observert negativ effekt på kontroll av HIV viremi under behandlingen eller i oppfølgingsfasen. Kun begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig hos koinfiserte pasienter med CD4+ celletall < 200/mikrol.

Bivirkningstabell

Tabell 9 oppsummerer de bivirkningene som ble rapportert ved Pegasys monoterapi i voksne CHB eller CHC pasienter og med Pegasys i kombinasjon med ribavirin i CHC pasienter. Bivirkninger rapportert i kliniske studier er gruppert i henhold til frekvens som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). For spontanrapporter av bivirkninger fra erfaring etter markedsføring, er frekvensen ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering, er bivirkningene presenterte etter synkende grad av alvorlighet.

Tabell 9: Bivirkninger rapportert ved Pegasys monoterapi for CHB- eller CHC-pasienter eller i kombinasjon med ribavirin hos CHC-pasienter i kliniske studier og etter markedsføring.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, oral candidasis, herpes simplex, fungale, virale og bakterielle infeksjoner	Pneumoni, hudinfeksjon	Endokarditt, betennelse i ytre øregang		Sepsis
Godartede og ondartede svulster			Leverneoplasme			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, anemi, lymfadenopati,		Pancytopeni	Aplastisk anemi	Erytroaplasi
Forstyrrelser i immunsystemet			Sarkoidose, thyroiditt	Anafylaksi, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artritt	Idiopatisk eller trombotisk trombocytopen purpura	Avstøtning av lever og nyre, Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom
Endokrine sykdommer		Hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme	Diabetes	Diabetisk ketoacidose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		Dehydrering			

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Depresjon*, angst, insomnia*	Aggresjon, endret stemningsleie, emosjonelle forstyrrelser, nervøsitet, nedsatt libido	Selvmonds-tanker, Hallusinasjoner	Suicid, psykotiske lidelser		Mani, bipolare lidelser, drapstanker
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet*, svekket konsentrasjon	Besvimelse, migrene, hukommelsesproblemer, svakhet, hypoestesi, hyperestesi, parestesi, skjelvinger, smaksforstyrrelse, mareritt, søvnvansker	Perifer neuropati	Koma, kramper, ansiktslammelser		Cerebral iskemi
Øyesykdommer		Tåkesyn, smerte i øyet, øyeinflammasjon, xeroftalmi	Blødninger i retina	Optisk neuropati, papillødem, karsykdommer i retina, retinopati, sår på cornea	Synstap	Alvolig netthinne-løsning, optikusnevridd
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo, øreverk	Tap av hørsel			
Hjertesykdommer		Takykardi, perifere ødemer, palpitasjoner		Myokardinfarkt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, angina, arytmier, atrieflimmer, perikarditt, supra-ventrikulær takykardi		
Karsykdommer		Flushing	Hypertensjon	Hjerneblødning, vaskulitt		Perifer iskemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, hoste	Anstrengelsesdyspné, epistaksis, nasofaryngitt, sinusobstruksjon, neseobstruksjon, rinitt, sår hals	Gispning	Interstitiell pneumoni inkludert fatalt utfall, lungeemboli		Pulmonal arteriell hypertensjon [§]
Gastrointestinale sykdommer	Diaré*, kvalme*, abdominal smerte*	Oppkast, dyspepsi, dysfagi, sår i munnen, tannkjøttblødninger, glossitt, stomatitt, flatulens, munntørighet	Gastrointestinal blødning	Magesår, pankreatitt		Iskemisk kolitt, tungepigmentering

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i lever- og galleveier			Leverdysfunksjon	Leversvikt, cholangitt, Fettlever		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, dermatitt, kløe, tørr hud	Psoriasis, urtikaria, eksem, utslett, økt svette, hudsykdom, fotosensitivitetsreaksjoner, nattesvette			Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, arthralgi	Ryggsmerter, artritt, muskelsvakhet, smerter i bein, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper		Myositt		Rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyresvikt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Impotens				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, rigor*, smerte*, asteni, utmattelse, reksjoner på injeksjonsstedet*, irritabilitet *	Brystsmerter, influensalignende symptomer, uvelhet, letargi, hetetokter, tørste				
Undersøkelser		Redusert vekt				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Overdosering		

* Disse bivirkningene var vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos CHB pasienter behandlet med Pegasys monoterapi.

§ Klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon alfa-preparater, særlig hos pasienter med risikofaktorer for PAH (som portal hypertensjon, HIV-infeksjon, cirrhose). Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, typisk flere måneder etter oppstart med interferon alfa.

Laboratorieverdier

Pegasysbehandling var assosiert med unormale laboratorieverdier: Økt ALAT, økt bilirubin, elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypokalsemi, hypofosfatemi), hyperglykemi, hypoglykemi og økning i triglyserider (se pkt. 4.4). Ved behandling med både Pegasys monoterapi og kombinasjonsbehandling med ribavirin hadde opptil 2 % av pasientene økt ALAT nivå som førte til justering eller seponering av dosen.

Behandling med Pegasys var assosiert med nedsatte blodverdier (leukopeni, nøytrofopeni, lymfopeni, trombocytopeni og hemoglobin). Disse bedret seg som regel etter doseendring og var normalisert 4-8 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderat (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) og alvorlig (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) nøytropeni ble observert henholdsvis i 24 % (216/887) og 5 % (41/887) av pasientene som fikk Pegasys 180 mikrogram og ribavirin 1000/1200 milligram i 48 uker.

Anti-interferon antistoffer

1-5 % av pasientene behandlet med Pegasys utviklet nøytraliserende anti-interferon antistoffer. Som for andre interferoner ble en høyere insidens av nøytraliserende antistoff sett ved kronisk hepatitt B. Likevel var dette ikke korrelerende med manglende terapierespons ved noen av sykdommene.

Skjoldbruskkjertelfunksjon

Pegasysbehandling var forbundet med klinisk signifikante, unormale laboratorieprøver for tyreoidaeafunksjon. Disse krevde klinisk intervensjon (se pkt. 4.4) og forekom med samme frekvens (4,9 %) hos pasienter som fikk Pegasys/ribavirin (NV15801) som ved behandling med andre interferoner.

Laboratorieverdier for HIV-HCV koinfiserte pasienter

Hematologisk toksisitet som nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos HIV-HCV pasienter; men de fleste tilfellene kunne håndteres ved dose-modifikasjoner og bruk av vekstfaktorer, og førte kun sjelden til tidlig avbrytelse av behandlingen. Reduksjon i ANC nivå til under 500 celler/mm^3 ble observert hos 13 % og 11 % av pasientene som fikk henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi. Reduksjon i platetall til under $50\,000 \text{ celler/mm}^3$ ble observert hos 10 % og 8 % av pasientene som fikk henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi. Anemi (hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$) ble rapportert hos 7 % og 14 % av pasientene behandlet med henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi.

Pediatrisk populasjon

Kronisk hepatitt B

I en klinisk studie (YV25718) med 111 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 17 år) behandlet med Pegasys i 48 uker, var sikkerhetsprofilen tilsvarende den som er sett hos voksne med kroniske hepatitt B og pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.

Gjennomsnittlige endringer fra baseline i høyde og vekt for alder-Z-score ved behandlingsuke 48 i YV25718-studien var -0,07 og -0,21 (henholdsvis $n=108$ og $n=106$) for pasienter som ble behandlet med Pegasys, sammenlignet med -0,01 og -0,08 (begge $n=47$) hos ubehandlede pasienter. Ved uke 48 med Pegasys-behandling, ble en nedgang i høyde eller vekt på mer enn 15 persentiler på normative vekstkurver observert hos 6 % av pasientene for høyde og 13 % av pasientene for vekt. I gruppen som ikke fikk behandling, var tilsvarende tall 2 % for høyde og 9 % for vekt. Normalisering i høyde etter behandling ble observert hos flertallet av pasientene i korttidsstudier (81 % opptil 2 år) og langtidsoppfølgingsstudier (82 % opptil 5 år).

Kronisk hepatitt C

I en klinisk studie med 114 pediatriske pasienter (i alderen 5 til 17 år) behandlet med Pegasys alene eller i kombinasjon med ribavirin (se pkt. 5.1), var doseendringer nødvendig for omlag entredjedel av pasientene, mest vanlig på grunn av nøytropeni og anemi. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos barna lik den som er sett hos voksne. I studien der barn fikk kombinasjonsbehandling i opptil 48 uker med Pegasys og ribavirin, var de hyppigste bivirkningene influensalignende sykdom (91 %), hodepine (64 %), gastrointestinale lidelser (56 %) og reaksjon på injeksjonsstedet (45 %). En oversikt over rapporterte bivirkninger i denne behandlingsgruppen ($n=55$) finnes i tabell 10. Syv pasienter som fikk Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling i 48 uker, avsluttet behandlingen på grunn av sikkerhetsårsaker (depresjon, unormal psykiatrisk evaluering, forbigående blindhet, retinal betennelsesvæske, hyperglykemi, type 1 diabetes mellitus og anemi). De fleste bivirkningsrapportene for denne studien var av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 2 pasienter i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (hyperglykemi og kolecystektomi).

Veksthemming ble observert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4). Pediatriske pasienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling viste en forsinket vekt- og høydeøkning etter 48 ukers behandling sammenlignet med baseline. Pasientens 'vekt for alder' og 'høyde for alder' persentiler av normativ populasjon ble redusert under behandlingen. Ved slutten av 2 års oppfølging etter avsluttet behandling, hadde de fleste pasientene vendt tilbake til utgangsverdien for normative vekstkurvepersentiler for vekt og høyde (gjennomsnittsvekt persentiler var 64 % ved utgangsverdi og 60 % 2 år etter avsluttet behandling; gjennomsnittshøyde persentiler var 54 % ved utgangsverdi og 56 % 2 år etter avsluttet behandling). Ved avsluttet behandling, opplevde 43 % av pasientene en persentil vektreduksjon på 15 persentiler eller mer, og 25 % (13 av 53) opplevde en persentil høydereduksjon på 15 persentiler eller mer på de normative vekstkurvene. 2 år etter avsluttet behandling, var 16 % (6 av 38) av pasientene fremdeles 15 persentiler eller mer under deres utgangspunkt for vektcurve og 11 % (4 av 38) hadde fremdeles 15 persentiler eller mer under deres utgangspunkt for høydecurve.

55 % (21 av 38) av pasientene som avsluttet den opprinnelige studien deltok i oppfølgingsstudien som varte opp til 6 år etter avsluttet behandling. Studien viste at normaliseringen i høyde 2 år etter avsluttet behandling var opprettholdt også etter 6 år. Noen få pasienter som var mer enn 15 persentiler under utgangspunktet for høydekurven 2 år etter behandling kom enten tilbake til deres opprinnelige høydecurve 6 år etter avsluttet behandling eller andre årsaker ble identifisert uavhengig av behandlingen. Omfanget av tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å konkludere med at veksthemming på grunn av Pegasys eksponering alltid er reversibel.

Tabell 10: Bivirkninger rapportert blant pediatriske pasienter infisert med HCV og utvalgt til Pegasys pluss ribavirin i studie NV17424

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksiøs mononukleose, streptokokkfaryngitt, influensa, viral gastroenteritt, candidiasis, gastroenteritt, tannabscess, stig, urinveisinfeksjon, nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Hyperglykemi, diabetes mellitus type 1
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Depresjon, angst, hallusinasjon, unormal adferd, aggresjon, sinne, dårlig oppmerksomhet / hyperaktivitetsforstyrrelse
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, migræne
Øyesykdommer		Forbigående blindhet, retinal betennelsesvæske, svekket syn, øyeirritasjon, smerte i øye, kløe i øye
Sykdommer i øre og labyrint		Øresmerte
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal sykdom	Øvre abdominal smerte, stomatitt, kvalme, aftøs stomatitt, oral sykdom
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe, alopesi	Høvent ansikt, medisinsutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter	Ryggsmerter, smerte i armer og ben
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, inkontinens, urinveisproblemer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vaginal utflod

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom, reaksjon på injeksjonsstedet, irritabilitet, utmattelse	Pyreksi, hematom på stikksted, smerte
Undersøkelser		Abnormal mental evaluering
Kirurgiske og medisinske prosedyrer		Tannuttrekking,olecystektomi
Sosiale forhold		Utdanningsproblemer

Laboratieverldier

Reduksjon i hemoglobin, nøytrofile, trombocytter eller økt ALAT, kan gjøre det nødvendig med dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2). De fleste laboratorieabnormiteter som ble sett under den kliniske studien gikk tilbake til verdier ved utgangspunktet etter seponering av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert overdosering ved daglige injeksjoner i to påfølgende dager (istedenfor ukentlig intervall) og opptil daglige injeksjoner i 1 uke (dvs. 1260 mikrogram/uke). Ingen av disse pasientene fikk uventede, alvorlige eller behandlingsbegrensende reaksjoner. Ukentlige doser på opptil 540 og 630 mikrogram er gitt ved henholdsvis renalt cellekarsinom og kronisk myelogen leukemi i kliniske studier. Dosebegrensende toksisitet var tretthet, økning i leverenzymer, nøytropeni og trombocytopeni, som forventet ved interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03A B11

Virkningsmekanisme

Konjugering av PEG-reagenset (bis-monometoksypropylenglykol) til interferon alfa-2a danner et pegylert interferon alfa-2a (Pegasys). Pegasys innehar de *in vitro* antivirale og antiproliferative egenskaper som er karakteristisk for interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a er konjugert med bis [monometoksypropylenglykol] der substitusjonsgraden er et mol polymer/mol protein. Gjennomsnittlig molekylmasse er tilnærmet 60 000 hvorav proteindelen utgjør tilnærmet 20 000.

Farmakodynamisk effekt

HCV RNA nivåer avtar bifasisk hos responderende pasienter med hepatitt C som har fått behandling med 180 mikrogram Pegasys. Den første senkningen skjer 24 til 36 timer etter den første dosen med Pegasys og etterfølges av den andre senkningen i løpet av de neste 4 til 16 ukene hos pasienter som har en vedvarende respons. Ribavirin hadde ingen signifikant effekt på initial viruskinetikk de første 4 til 6 ukene hos pasienter behandlet med kombinasjonen av ribavirin og pegylert interferon alfa-2a eller interferon alfa.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk hepatitt B

Forutsigbarhet av respons

En metaanalyse på pasientnivå av 9 kliniske Pegasys studier (n = 1423) hos CHB HBeAg positive og HBeAg negative pasienter viste at HBsAg og HBV DNA nivåene i uke 12 i behandlingen er prediktive for endelig behandlingsresultat ved uke 24 etter behandling, i visse genotyper. Egenskapene til disse biomarkørene er presentert i tabell 11. Ingen enkelt biomarkør med en cut-off kan identifiseres for å optimalisere alle egenskapene (negativ prediktiv verdi [NPV], sensitivitet, spesifisitet) og praktiske egenskaper (enkelhet, anvendelighet). Overveielse av tidlig seponering av behandlingen bør vurderes i sammenheng med en bestemt klinisk situasjon.

For HBeAg positive pasienter med HBV genotype B og C infeksjon, er HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 8 log₁₀ IE /ml i uke 12 etter påbegynt behandling, forbundet med høy sannsynlighet for manglende oppnåelse av HBeAg serokonversjon og HBV DNA <2000 IE /ml ved 24 uker etter behandling (NPV > 90 %). For HBV genotype A og D var subgruppestørrelsen ikke tilstrekkelig til å bli analysert.

For HBeAg negative pasienter med HBV genotype D infeksjon, er HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml ved uke 12 etter påbegynt behandling forbundet med høy sannsynlighet for manglende oppnåelse av HBV DNA < 2000 IE/ml og ALAT normalisering i uke 24 etter behandling. HBV genotype A subgruppestørrelse var ikke tilstrekkelig til å bli analysert. Ingen biomarkør ble identifisert med akseptabel yteevne for HBeAg negative pasienter med HBV genotype B eller C infeksjon.

Andre publiserte biomarkører på behandling som er prediktive for det endelige resultatet av Pegasys behandling kan vurderes.

Tabell 11: Yteevne av individuelle biomarkører ved uke 12 av behandling i CHB HBeAg positive og HBeAg negative pasienter i henhold til genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Spesifisitet
HBeAg positive^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg negative^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negativ prediktiv verdi. Sensitivitet = % av alle respondere som ikke oppfyller stoppregelen; Spesifisitet = % av alle ikke-respondere som oppfyller stoppregelen.

(a) Behandlingsrespons for HBeAg-positive pasienter var definert som HBeAg serokonvertering (definert som tap av HBeAg og tilstedeværelse av anti-HBe) + HBV DNA <2000 IE/ml ved 6 måneder etter behandling og behandlingsrespons for HBeAg negative pasienter var definert som HBV DNA < 2000 IE/ml + ALAT normalisering ved 6 måneder etter behandling.

Til alle kliniske studier ble det rekruttert pasienter med kronisk hepatitt B som hadde aktiv viral replikasjon målt ved HBV DNA, forhøyede nivåer av ALAT og en leverbiopsi forenelig med kronisk hepatitt. Til studie WV16240 ble det rekruttert pasienter som var positive for HBeAg, mens til studie WV16241 ble det rekruttert pasienter som var negative for HBeAg og positive for anti-HBe. I begge studiene var behandlingsvarigheten 48 uker, med 24 ukers oppfølging uten behandling. Begge studiene sammenlignet Pegasys pluss placebo med Pegasys pluss lamivudin og lamivudin alene. Ingen HBV-HIV koinfiserte pasienter ble inkludert i disse kliniske studiene.

Responsrater ved slutten av oppfølgingsfasen for de to studiene er vist i tabell 12. I studie WV16240 var de primære effektendepunktene HBeAg serokonvertering og HBV DNA under 10^5 kopier/ml. I studie WV16241 var de primære effektendepunktene ved normalisering av ALAT og HBV DNA under 2×10^4 kopier/ml. HBV DNA ble målt med COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR test (deteksjonsgrense 200 kopier/ml).

Totalt 283/1351 (21 %) av pasientene hadde avansert fibrose eller cirrhose, 85/1351 (6 %) hadde cirrhose. Det var ingen forskjell i responsrate mellom disse pasientene og pasientene uten avansert fibrose eller cirrhose.

Tabell 12: Serologisk, virologisk og biokjemisk respons ved kronisk hepatitt B

	HBeAg positive Studie WV16240			HBeAg negative / anti-HBe positive Studie WV16241		
Respons- parameter	Pegasys 180 mikrog & placebo (N=271)	Pegasys 180 mikrog & lamivudin 100 mg (N=271)	Lamivudin 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mikrog & placebo (N=177)	Pegasys 180 mikrog & lamivudin 100 mg (N=179)	Lamivudin 100 mg (N=181)
HBeAg sero- konversjon	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA respons *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT normalisering	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg sero- konversjon	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* For HBeAg-positive pasienter: HBV DNA $< 10^5$ kopier/ml

* For HBeAg-negative / anti-HBe-positive pasienter: HBV DNA $< 2 \times 10^4$ kopier/ml

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

Histologisk respons var tilsvarende på tvers av de tre behandlingsgruppene i hver studie. Likevel var det signifikant mer sannsynlig at pasienter som viste vedvarende respons 24 uker etter avsluttet behandling også ville vise histologisk forbedring.

Alle pasientene som fullførte fase III studiene var inkluderbare for å gå inn i en langtids oppfølgingsstudie (WV16866). Hyppigheten av vedvarende HBeAg serokonvertering 12 måneder etter avsluttet behandling var 48 % (73/153) hos pasientene fra studie WV16240 som fikk Pegasys monoterapi og startet opp i langtids oppfølgingsstudien. Hos pasientene som fikk Pegasys monoterapi i studie WV16241 var hyppigheten av HBV DNA respons og normalisering av ALAT 12 måneder etter avsluttet behandling henholdsvis 42 % (41/97) og 59 % (58/99).

Kronisk hepatitt C

Forutsigbarhet av respons

Det henvises til pkt. 4.2, Tabell 2.

Dose-respons ved monoterapi

I en direkte sammenligning med 90 mikrogram, var 180 mikrogram-dosen forbundet med høyere vedvarende virologisk respons hos pasienter med cirrhose, men i en studie hos pasienter uten cirrhose er svært like resultater oppnådd med doser på 135 mikrogram og 180 mikrogram.

Bekreftende kliniske studier med tidligere ubehandlede voksne pasienter

I alle kliniske studier ble det rekruttert interferon naive pasienter med kronisk hepatitt C bekreftet ved detekterbare nivåer av serum HCV RNA, forhøyede nivåer av ALAT (med unntak av studie NR16071) og leverbiopsi forenlig med hepatitt C. I studie NV15495 ble det spesifikt rekruttert pasienter med histologisk påvist cirrhose (ca 80 %) eller med forstadier til cirrhose (ca. 20 %). Kun HIV-HCV koinfiserte pasienter ble inkludert i studie NR15961 (se tabell 21). Disse pasientene hadde stabil HIV sykdom og gjennomsnittlig CD4 T-celletall var ca 500 celler/mikrol.

For HCV infiserte pasienter og HIV-HCV koinfiserte pasienter, se tabell 13, 14, 15 og 21 for informasjon om studie regimer, varighet av behandlingen og studieresultat. Virologisk respons ble definert som udektetbar HCV RNA målt med COBAS AMPLICOR™ HCV test, versjon 2.0 (deteksjonsgrense 100 kopier/ml ekvivalent med 50 internasjonale enheter/ml) og vedvarende respons som en negativ prøve tatt ca. 6 måneder etter avsluttet terapi.

Tabell 13: Virologisk respons hos CHC-pasienter

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinasjonsterapi		
	Pasienter med og uten cirrhose		Pasienter med cirrhose		Pasienter med og uten cirrhose		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrog	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE	Pegasys 180 mikrog	Interferon alfa-2a 3 MIE	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg	Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg	Interferon alfa-2b 3 MIE & ribavirin 1000/1200 mg
	(N=701) 48 uker	(N=478) 48 uker	(N=87) 48 uker	(N=88) 48 uker	(N=436) 48 uker	(N=453) 48 uker	(N=444) 48 uker
Respons ved avslutning av behandling	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Vedvarende virologisk respons	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% konfidensintervall: 11% til 33%, p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% konfidensintervall: 3% til 16%, p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Virologisk respons for HCV-monoinfiserte pasienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinasjonsterapi i henhold til genotype og virustall før behandling, og i henhold til genotype, virustall før behandling og rask virologisk respons ved uke 4, er oppsummert i henholdsvis tabell 14 og tabell 15. Resultatene fra studie NV15942 gir rasjonale for å anbefale behandlingsregime i henhold til genotype, virustall ved behandlingsstart og virologisk respons ved uke 4 (se tabellene 1, 14 og 15). Forskjellen mellom behandlingsregimene var generelt ikke influert av evt. cirrhose. Anbefalingene for behandling av genotype 1, 2 eller 3 er derfor uavhengige av dette ved behandlingsstart.

Tabell 14: Vedvarende virologisk respons i henhold til genotype og virustall før behandling etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos CHC-pasienter

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

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 48 uker versus Pegasys 180 mikrogram ribavirin 800 mg, 48 uker: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 1,52 (1,07 til 2,17), p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020.

*Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 48 uker versus Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 24 uker: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 2,12 (1,30 til 3,46), p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

Muligheten for å korte ned behandlingsvarigheten til 24 uker i pasienter med genotype 1 og 4, ble undersøkt basert på en vedvarende rask virologisk respons som ble observert i pasienter med rask virologisk respons etter 4 uker i studiene NV15942 og ML17131 (se tabell 15).

Tabell 15: Vedvarende virologisk respons basert på rask virologisk respons etter 4 uker for genotype 1 og 4 etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos CHC-pasienter.

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker
Genotype 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lavt virustall	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/62)
Høyt virustall	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotype 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lavt virustall	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Høyt virustall	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotype 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotype 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbare HCV RNA) etter 4 uker og HCV RNA udetekterbare etter 24 uker

Begrensede data tyder på at forkortning av behandlingsvarigheten til 24 uker kan være assosiert med høyere risiko for tilbakefall (se tabell 16).

Tabell 16: Tilbakefall av virologisk respons på slutten av behandlingen for pasientpopulasjonen med rask virologisk respons

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker
Genotype 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Lavt virustall	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Høyt virustall	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotype 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Muligheten for forkortet behandlingsvarighet til 16 uker for pasienter med genotype 2 eller 3 ble undersøkt basert på vedvarende virologisk respons hos pasienter med rask virologisk respons ved uke 4 i studie NV17317 (se tabell 17).

I studie NV17317 med pasienter infisert med viral genotype 2 eller 3 fikk alle pasientene Pegasys 180 mikrogram subkutan en gang ukentlig og en ribavirindose á 800 mg, og de ble randomisert til enten 16 eller 24 ukers behandling. Generelt sett resulterte behandling i 16 uker i lavere vedvarende virologisk respons (65 %) enn behandling i 24 uker (76 %) ($p < 0,0001$).

Vedvarende virologisk respons oppnådd med 16 ukers behandling og med 24 ukers behandling, ble også undersøkt i en retrospektiv subgruppe-analyse med pasienter som var HCV RNA negative i uke 4 og hadde LVL ved behandlingsstart (se tabell 17).

Tabell 17: Vedvarende virologisk respons totalt og basert på rask virologisk respons ved uke 4 for genotype 2 eller 3 etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos CHC-pasienter.

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

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml. Høyt virustall = > 800.000 IE/ml.

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbar HCV RNA) ved uke 4.

Det er enda ikke avklart om en høyere ribavirin dose (f.eks. 1000/1200 mg/dag basert på kroppsvekt) resulterer i høyere vedvarende virologisk responsrate enn 800 mg/dag, når behandlingen er forkortet til 16 uker.

Dataene indikerte at forkortet behandlingstid til 16 uker er forbundet med en høyere risiko for tilbakefall (se tabell 18).

Tabell 18: Tilbakefall av virologisk respons etter avsluttet behandling for pasienter med genotype 2 eller 3 og som har rask virologisk respons.

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 16 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 24 uker	Behandlingsforskjell [95 % KI]	p-verdi
Genotype 2 eller 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P<0,0001
Lavt virustall	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P=0,04
Høyt virustall	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P=0,0002

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml. Høyt virustall = > 800.000 IE/ml.

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbar HCV RNA) ved uke 4.

En bedre effekt av Pegasys sammenlignet med interferon alfa-2a ble påvist også for histologisk respons, inkludert pasienter med cirrhose og/eller HIV-HCV koinfeksjon.

Voksne tidligere non-responder-pasienter ved behandling av kronisk hepatitt C

I studie MV17150, ble pasienter som var non-respondere ved tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b pluss ribavirin randomisert til fire ulike behandlinger:

- Pegasys 360 mikrog/uke i 12 uker, etterfulgt av 180 mikrog/uke i ytterligere 60 uker
- Pegasys 360 mikrog/uke i 12 uker, etterfulgt av 180 mikrog/uke i ytterligere 36 uker
- Pegasys 180 mikrog/uke i 72 uker
- Pegasys 180 mikrog/uke i 48 uker

Alle pasientene fikk ribavirin (1000 eller 1200 mg/dag) i kombinasjon med Pegasys. Alle behandlingsarmene hadde 24-ukers behandlingfri oppfølging.

Flere regresjons- og samlede gruppeanalyser som evaluerte påvirkningen av behandlingsvarighet og bruk av induksjonsdose, identifiserte klart behandlingsvarighet i 72 uker som viktigste faktor for å oppnå vedvarende virologisk respons. Ulikheter i vedvarende virologisk respons, basert på behandlingsvarighet, demografi og beste respons på tidligere behandling, er vist i tabell 19.

Tabell 19: Uke 12 virologisk respons (VR) og vedvarende virologisk respons (SVR-Sustained Virological Response) hos pasienter med virologisk respons ved uke 12 etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos non-respondere ved behandling med peginterferon alfa-2b pluss ribavirin.

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 eller 48 uker (N = 942) Pasienter med VR i uke 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 uker (N = 473) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker (N = 469) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 57)
Generelt	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Lavt virustall	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Høyt virustall	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotype 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Lavt virustall	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Høyt virustall	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 eller 48 uker (N = 942) Pasienter med VR i uke 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 uker (N = 473) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker (N = 469) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 57)
Genotype 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Lavt virustall	(2/5)	—	(1/2)
Høyt virustall	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrhosestatus			
Cirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ikke-cirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Beste respons ved tidligere behandling			
≥2 log ₁₀ nedgang i HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2 log ₁₀ nedgang i HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Mangler beste tidligere respons	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Høyt virustall= > 800.000 IE/ml. Lavt virustall= ≤ 800.000 IE/ml.

a Pasienter som oppnådde virussuppresjon (udetekterbar HCV RNA, <50 IU/ml) ved uke 12 ble vurdert å ha en virologisk respons ved uke 12. Pasienter som manglet HCV RNA resultater ved uke 12 har blitt ekskludert fra analysene.

b Pasienter som oppnådde virussuppresjon ved uke 12, men manglet HCV RNA resultater i slutten av oppfølgingsperioden, ble vurdert å være non-respondere.

I HALT-C studien ble pasienter med kronisk hepatitt C og fremskreden fibrose eller cirrhose, som var non-respondere ved tidligere behandling med interferon alfa eller pegylert interferon alfa i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling med ribavirin, behandlet med Pegasys 180 mikrog/uke og ribavirin 1000/1200 mg daglig. Pasienter med udetekterbar HCV RNA etter 20 ukers behandling, fortsatte kombinasjonsbehandlingen med Pegasys og ribavirin i totalt 48 uker og ble deretter fulgt opp i 24 uker etter avsluttet behandling. Sannsynligheten for vedvarende virologisk respons varierte, avhengig av tidligere behandlingsregime; se tabell 20.

Tabell 20: Vedvarende virologisk respons i HALT-C studien ved tidligere behandlingsregimer hos non-responder-populasjon

Tidligere behandling	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker
Interferon	27 % (70/255)
Pegylert interferon	34 % (13/38)
Interferon pluss ribavirin	13 % (90/692)
Pegylert interferon pluss ribavirin	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfiserte pasienter

Den virologiske responsen hos pasienter behandlet med Pegasys monoterapi og med Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling i henhold til genotype og virustall før behandling for HIV-HCV koinfiserte pasienter er oppsummert under i tabell 21.

Tabell 21: Vedvarende virologisk respons i henhold til genotype og virustall før behandling etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos HIV-HCV koinfiserte pasienter.

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

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg versus Interferon alfa-2a 3 mill IE ribavirin 800 mg: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 5,40 (3,42 til 8,54), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$.

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg versus Pegasys 180 mikrogram: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 2,89 (1,93 til 4,32), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$.

*Interferon alfa-2a 3 mill IE & ribavirin 800 mg versus Pegasys 180 mikrogram: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 0,53 (0,33 til 0,85), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$.

En senere studie (NV18209), med pasienter ko-infisert med HCV genotype 1 og HIV, sammenlignet behandling av Pegasys 180 mikrog/uke med enten ribavirin 800 mg eller 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) daglig i 48 uker. Studien hadde ikke styrke til å vurdere effektparametre. Sikkerhetsprofilen for begge ribaviringrubbene var i overenstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for Pegasys pluss ribavirin kombinasjonsbehandling og antyder ingen relevante forskjeller, med unntak av en svak økning av anemi i ribavirin høydose-armen.

HCV pasienter med normal ALAT

I studie NR16071, ble HCV pasienter med normale ALAT-verdier randomisert til Pegasys 180 mikrogram/uke og ribavirin 800 milligram/dag i 24 uker eller 48 uker etterfulgt av en 24 ukers behandlingsfri periode, eller ingen behandling i 72 uker. Vedvarende virologisk respons (SVR) i behandlingsgruppene i denne studien tilsvarer resultatet fra de sammenlignbare behandlingsgruppene i studie NV15942.

Pediatrik populasjon

Kronisk hepatitt B

Studien YV25718 ble utført hos tidligere ubehandlede (behandlingsnaive) pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år (51 % < 12 år) med HBeAg-positiv CHB og ALAT $> \text{ULN}$ men $< 10 \times \text{ULN}$ i to blodprøver målt ved ≥ 14 dagers intervall i løpet av 6 måneder før den første dosen av studielegemiddel. Pasienter med cirrhose var ikke inkludert i studien. Totalt 151 pasienter uten fremskreden fibrose ble randomisert 2:1 til henholdsvis Pegasys (gruppe A, $n = 101$) eller ubehandlet kontroll (gruppe B, $n = 50$). Pasienter med fremskreden fibrose ble behandlet med Pegasys (gruppe C, $n = 10$). Pasienter i gruppe A og C ($n = 111$) ble behandlet med Pegasys én gang i uken i 48 uker i henhold til kroppsoverflatekategorier, mens pasienter i gruppe B ble observert i 48 uker (hovedobservasjonsperioden). Pasientene i gruppe B kunne velge å bytte til behandling med Pegasys etter uke 48 av hovedobservasjonsperioden. Alle pasienter ble fulgt opp i 24 uker etter behandling (gruppe A og C) eller etter hovedobservasjonsperioden (gruppe B). Etter oppfølgingstimen i uke 24, gikk pasienter fra gruppe A, B og C over i en langsiktig oppfølgingsperiode (som varte i 5 år etter behandlingsslutt). Responsratene i gruppe A og B etter 24 ukers oppfølging er vist i tabell 22.

Effektrespons på behandling med Pegasys hos gruppe C var tilsvarende den som ble sett hos gruppe A. Effekten for pediatriske pasienter, er ikke klarlagt hos HBV genotyper, unntatt genotype A-D.

Tabell 22: Serologisk, virologisk og biokjemisk respons hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

	Gruppe A (Pegasys-behandling) (N = 101)	Gruppe B** Ubehandlet (N = 50)	Odds Ratio (95% KI)	p-verdi
HBeAg-serokonversjon	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20 000 IE/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2000 IE/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT-normalisering	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-serokonversjon	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Tap av HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

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

** Pasienter som byttet til Pegasys-behandling etter hovedobservasjonsperioden og før oppfølging i uke 24 ble telt som non-respondere.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifisert etter genotype (A vs. non-A) og baseline ALAT (< 5 × ULN og ≥ 5 × ULN)

² Fisher's Exact Test

Responshastigheten for HBeAg-serokonversjon var lavere hos pasienter med HBV genotype D, også hos pasienter med ingen til minimal økning i ALAT nivå ved baseline (se tabell 23).

Tabell 23: HBeAg-serokonversjonsrater (%) ved HBV genotype og baseline ALAT nivåer

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

* Subgruppe av pasienter med genotype D hadde en høyere proporsjon med baseline ALAT < 1.5x ULN (13/31) sammenlignet med andre genotype grupper (16/70).

** Pasienter som byttet til Pegasys etter den primære observasjonsperiode og før 24 ukers oppfølgingsperiode ble regnet som ikke-respondere.

Forsøksanalyser, basert på begrensede data, viste at pediatriske pasienter med større nedgang i HBV-DNA i behandlingsuke 12, hadde større sannsynlighet for å oppnå HBeAg serokonversjon ved oppfølgingen i uke 24 (tabell 24).

Tabell 24: HBeAg-serokonversjonsrater (%) ved HBV-DNA nedgang fra baseline til uke 12 i Pegasys behandling hos pediatriske pasienter

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

Kronisk hepatitt C

I den utprøversponsede CHIPS studien (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), ble 65 barn og ungdom (6-18 år) med kronisk HCV-infeksjon behandlet med Pegasys 100 mikrog/m² subkutant en gang ukentlig og ribavirin 15 mg/kg/dag i 24 uker (genotype 2 og 3) eller i 48 uker (alle andre genotyper). Preliminære og begrensede sikkerhetsdata viser ingen tydelige avvik fra den kjente sikkerhetsprofilen for denne kombinasjonen hos voksne med kronisk HCV-infeksjon, men viktigst, potensiell vekstpåvirkning er ikke rapportert. Effekteresultater var tilsvarende som hos voksne.

I NV17424 (PEDS-C) studien, ble tidligere ubehandlede pediatriske pasienter i alderen 5 til 17 år (55 % < 12 år) med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV RNA behandlet med Pegasys 180 mikrogram x kroppsoverflateareal (BSA)/1,73 m² en gang ukentlig i 48 uker med eller uten ribavirin 15 mg/kg/dag. Alle pasientene ble fulgt opp i 24 uker etter avsluttet behandling. Totalt fikk 55 pasienter initiell kombinasjonsbehandling med Pegasys pluss ribavirin, og derav var 51 % hunkjønn, 82 % var kaukasiere og 82 % var infisert med HCV genotype 1. Effekteresultatene for studien med disse pasientene er oppsummert i tabell 25.

Tabell 25: Vedvarende virologisk respons i NV17424 studien

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

*Resultater indikerer udetekterbar HCV-RNA definert som HCV RNA mindre enn 50 IE/ml ved 24 uker etter avsluttet behandling, ved bruk av AMPLICOR HCV test v2.

**Planlagt behandlingsvarighet var 48 uker uansett genotype

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkeltinjeksjon med 180 mikrogram Pegasys subkutan til friske personer, er serumkonsentrasjonen av peginterferon alfa-2a målbar innen 3-6 timer. Innen 24 timer er omtrent 80 % av maksimalkonsentrasjonen nådd. Absorpsjon av Pegasys er forsinket, og maksimal serumkonsentrasjon nåes 72-96 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er 84 % og lik den man ser for interferon alfa-2a.

Distribusjon

Peginterferon alfa-2a påvises hovedsakelig i blod og i ekstracellulærvæske, noe som illustreres av distribusjonsvolumet, som ved steady-state (V_d) etter intravenøs injeksjon hos mennesker, er 6 til 14 liter. Studier hos rotter av massebalanse, vevs-distribusjon og autoradioluminografi av hele kroppen, viste distribusjon av peginterferon alfa-2a til lever, nyrer og benmarg i tillegg til høy konsentrasjon i blodet.

Biotransformasjon

Metabolismen av Pegasys er ikke fullstendig kartlagt, men studier hos rotter antyder at nyrene er hovedorgan for utskillelse av radiomerket materiale.

Eliminasjon

Hos mennesker er systemisk clearance av peginterferon alfa-2a omtrent 100 ganger lavere enn clearance av det naturlig forekommende interferon alfa-2a. Etter intravenøs injeksjon er terminal halveringstid for peginterferon alfa-2a hos friske personer ca 60-80 timer, mens halveringstid for standard interferon er 3-4 timer. Terminal halveringstid etter subkutan injeksjon i pasienter er lenger med et gjennomsnitt på 160 timer (84 til 353 timer). Terminal halveringstid vil ikke bare reflektere stoffets eliminasjonsfase, men også reflektere Pegasys' forlengede absorpsjonsfase.

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske personer og pasienter med kronisk hepatitt B eller C, øker eksponeringen proporsjonalt med Pegasysdosen etter dosering 1 gang ukentlig.

Hos pasienter med kronisk hepatitt B eller C øker serumkonsentrasjonene av peginterferon alfa-2a 2-3 ganger etter 6-8 uker med dosering 1 gang ukentlig, i forhold til konsentrasjoner målt etter enkeltdoser. Det skjer ingen videre konsentrasjonsøkning etter 8 uker med dosering 1 gang ukentlig. Forholdet mellom maksimums- og minimumskonsentrasjon etter 48 ukers behandling er 1,5-2. Serumkonsentrasjonen av peginterferon alfa-2a holder seg i en hel uke (168 timer).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En klinisk studie evaluerte 50 pasienter med kronisk hepatitt C og enten moderat (kreatininclearance på 30 til 50 ml/min) eller alvorlig (kreatininclearance på mindre enn 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, eller med terminal nyresvikt (ESRD) som krevde kronisk hemodialyse. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, som fikk 180 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, viste liknende plasmaeksponeringer for peginterferon alfa-2a som pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som fikk 180 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, viste en 60 % høyere eksponering for peginterferon alfa-2a enn pasienter med normal nyrefunksjon. Derfor er en redusert dose på 135 mikrogram Pegasys én gang ukentlig anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos 13 pasienter med terminal nyresvikt som krevde kronisk hemodialyse, resulterte administrasjon av 135 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, i en 34 % lavere eksponering for peginterferon alfa-2a enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Imidlertid har flere uavhengige studier vist at dosen på 135 mikrogram er sikker, effektiv og godt tolerert hos pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Kjønn

Etter enkeltinjeksjoner av Pegasys subkutan var farmakokinetikken sammenliknbar hos friske menn og kvinner.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til Pegasys er karakterisert hos pediatriske pasienter med kroniske hepatitt B (YV25718), så vel hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C (NR16141), ved bruk av populasjonsfarmakokinetikk. I begge studiene var tilsynelatende clearance og tilsynelatende distribusjonsvolum for Pegasys relatert lineært til kroppsstørrelse dvs. enten kroppsoverflateareal (NR16141) eller kroppsvekt (YV25718).

Totalt 31 pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år med kroniske hepatitt B fra YV25718-studien deltok i den farmakokinetiske understudien og fikk Pegasys i henhold til et doseringsregime basert på kroppsoverflatearealkategori. Basert på den farmakokinetiske populasjonsmodellen, var gjennomsnittlig eksponering (AUC) under doseringsintervallet for hver kroppsoverflatearealkategori tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 180 mikrogram dosering.

Fra NR16141 studien, fikk 14 barn i alderen 2 til 8 år med kronisk hepatitt C Pegasys i en dose med: 180 mikrogram x barnets kroppsoverflateareal (BSA) x $1,73\text{m}^2$. Den farmakokinetiske modellen utviklet fra denne studien viser en lineær påvirkning av kroppsoverflatearealet på tilsynelatende clearance av legemidlet i undersøkt aldersbredde. Jo lavere kroppsoverflateareal, desto lavere clearance av legemidlet og desto høyere følgende eksponering. Gjennomsnittlig eksponering (AUC) under dosingsintervallet er beregnet å være 25 % til 70 % høyere enn det som er observert hos voksne som får 180 mikrogram fast dosering.

Eldre

Hos personer over 62 år var absorpsjonen forsinket etter en enkeltinjeksjon av 180 mikrogram Pegasys subkutan, men fremdeles sammenliknbar med absorpsjonen hos unge, friske personer ($t_{\max}$ ved 115 timer vs 82 timer, eldre enn 62 år vs yngre). AUC var noe større (1663 vs 1295 ng*t/ml), men maksimalkonsentrasjonene (9,1 vs 10,3 ng/ml) var tilnærmet de samme hos personer over 62 år. Basert på legemideleksponering, farmakodynamisk respons og tolerabilitet, er det ikke nødvendig med lavere dose hos geriatiske pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pegasys' farmakokinetikk var lik hos friske personer og hos pasienter med hepatitt B eller C. Sammenliknbare profiler for eksponering og farmakokinetikk ble sett hos pasienter med cirrhose (Child Pugh Grad A) og pasienter uten cirrhose.

Administrasjonssted

Subkutan administrasjon av Pegasys bør begrenses til abdomen og lår, da absorpsjonsgraden basert på AUC var ca. 20 % til 30 % høyere ved injeksjon i abdomen og lår. Eksponering av Pegasys var nedsatt i studier hvor Pegasys ble gitt i armen sammenlignet med administrasjon i abdomen og lår.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksisitetsstudier med Pegasys ble begrenset på grunn av artsspesifisitet ovenfor interferoner. Akutte og kroniske toksisitetsstudier har blitt utført hos cynomolgusaper og funnene hos dyr som hadde fått peginterferon alfa-2a var tilsvarende som funn etter interferon alfa-2a.

Reproduksjonstoksitetsstudier har ikke blitt utført med Pegasys. Som for andre alfa-interferoner ble forlengelse av menstruasjonssyklus sett etter administrasjon av peginterferon alfa-2a til hunnaper.

Behandling med interferon alfa-2a resulterte i en statistisk signifikant økning i abortfrekvens hos rhesusaper. Selv om ingen teratogene effekter ble sett i avkom født ved termin, kan teratogene effekter hos mennesker ikke utelukkes.

Pegasys pluss ribavirin

Når Pegasys ble gitt sammen med ribavirin til aper, ga ikke denne kombinasjonen andre effekter enn de som tidligere var sett med hver substans alene. Den største behandlingsrelaterte endringen var reversibel lett til moderat anemi, hvis alvorlighet var større enn anemi fremkalt av en av de aktive substansene alene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Polysorbat 80
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml injeksjonsvæske i hetteglass (Type I glass) med propp (butylgummi). Finnes i pakninger på 1 eller 4 hetteglass. Ikke alle pakningstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Oppløsningen til injeksjon er kun til engangs bruk. Oppløsningen bør inspiseres visuelt for synlige partikler og misfarging før administrering/bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2002

Dato for siste fornyelse: 20. juni 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 90 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a*.

Styrken angir mengden av interferon alfa-2a enheten i peginterferon alfa-2a, uten å ta hensyn til pegyleringen.

* Virkestoffet, peginterferon alfa-2a er et kovalent konjugat av proteinet interferon alfa-2a, som er produsert ved rekombinant DNA teknologi i *Escherichia coli* med bis [monometoksy-polyetylenglykol].

Potensen til dette legemidlet bør ikke sammenlignes med noen av de andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteinene i samme terapigruppe. For mer informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoff med kjent effekt: Benzylalkohol (10 mg/ 1 ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kronisk hepatitt B

Voksne pasienter

Pegasys er indisert til behandling av hepatitt B e antigen (HBeAg)-positiv eller HBeAg-negativ kronisk hepatitt B (CHB) hos voksne pasienter med kompensert leversykdom og tegn på viral replikasjon, økt alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk verifisert leverinflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre

Pegasys er indisert til behandling av HBeAg-positiv kronisk hepatitt B hos ikke-cirrhotiske barn og ungdom fra 3 år og eldre med tegn på viral replikasjon og vedvarende forhøyede serum-ALAT nivåer. Vedrørende beslutning om å starte behandling av pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Kronisk hepatitt C

Voksne pasienter

Pegasys er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitt C virus (HCV) genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.2 og 5.1.

Pediatriske pasienter i alderen 5 år og eldre

Pegasys i kombinasjon med ribavirin er indisert til behandling av CHC hos barn og ungdom, fra 5 år og eldre, som tidligere ikke er behandlet og som er HCV RNA-positive.

Ved beslutning om å starte behandling i barndommen, er det viktig å overveie veksthemming indusert av kombinasjonsbehandling. Reversibiliteten av veksthemming er usikker. Beslutningen om behandling bør tas i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes av lege med erfaring fra behandling av pasienter med hepatitt B eller C.

Se også preparatomtaler for legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Monoterapi ved hepatitt C bør kun vurderes i tilfeller av kontraindikasjon med andre legemidler.

Dosering

Kronisk hepatitt B – voksne pasienter

Anbefalt dose og behandlingsvarighet av Pegasys for både HbeAg-positive og HbeAg-negative kroniske hepatitt B pasienter er 180 mikrogram en gang i uken i 48 uker. For informasjon om prediktive verdier for respons under behandling, se pkt. 5.1.

Kronisk hepatitt C

Tidligere ubehandlede voksne pasienter

Anbefalt dose av Pegasys er 180 mikrogram en gang i uken, gitt i kombinasjon med oral ribavirin eller som monoterapi.

Ribavirindose i kombinasjon med Pegasys er oppgitt i tabell 1. Ribavirindosen skal administreres sammen med mat.

Behandlingsvarighet - kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin

Varigheten av kombinasjonsbehandling med ribavirin mot kronisk hepatitt C, er avhengig av pasientens virale genotype. Pasienter infisert med HCV genotype 1 og som har detekterbare HCV RNA ved uke 4, uavhengig av virustall før behandling, bør få behandling i 48 uker.

Behandling i 24 uker kan overveies hos pasienter infisert med

- genotype 1 med lavt virustall (LVL) (≤ 800.000 IE/ml) ved behandlingsstart, eller
- genotype 4,

og som er HCV RNA negative etter 4 ukers behandling og som forblir HCV RNA negative etter 24 ukers behandling. Likevel kan en generell behandlingsvarighet på 24 uker være assosiert med høyere risiko for tilbakefall enn ved en behandlingsvarighet på 48 uker (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene bør det tas hensyn til toleranse for kombinasjonsterapi og prognostiske tilleggsfaktorer, slik som grad av fibrose, når man vurderer behandlingsvarighet. Forkortet behandlingsvarighet hos pasienter med genotype 1 og med høyt virustall (HVL) (> 800.000 IE/ml) ved behandlingsstart og som blir HCV RNA negative etter 4 ukers behandling og forblir HCV RNA negative etter 24 ukers behandling, bør vurderes med enda større forsiktighet, siden de begrensede dataene som er tilgjengelig antyder at dette signifikant kan påvirke den vedvarende virologiske responsen negativt.

Pasienter som er infisert med HCV genotype 2 eller 3 og som har detekterbar HCV RNA ved uke 4, uavhengig av virustall før behandling, bør få behandling i 24 uker. Behandling i kun 16 uker kan vurderes til utvalgte pasienter infisert med genotype 2 eller 3 med LVL (≤ 800.000 IE/ml) før behandlingsstart og som blir HCV negative etter 4 ukers behandling, og forblir HCV negative ved uke 16. Generelt kan 16 ukers behandling forbindes med en redusert mulighet for respons og med en høyere risiko for tilbakefall enn 24 ukers behandling (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene bør tålbarheten overfor kombinasjonsterapi og tilstedeværelse av kliniske og prognostiske faktorer i tillegg, slik som grad av fibrose, tas i betraktning når man vurderer avvik fra standard 24 ukers behandlingsvarighet. Forkortet behandlingsvarighet for pasienter med genotype 2 eller 3 med HVL (> 800.000 IE/ml) før behandling og som blir HCV negative etter 4 ukers behandlingsstart bør vurderes med enda større forsiktighet, siden dette signifikant kan påvirke den vedvarende virologiske responsen negativt (se tabell 1).

Tilgjengelige data for pasienter infisert med genotype 5 eller 6 er begrenset, og derfor anbefales kombinasjonsterapi med 1000/1200 mg ribavirin i 48 uker.

Tabell 1: Anbefalt dosering ved kombinasjonsterapi for voksne pasienter med kronisk hepatitt C

Genotype	Dose Pegasys	Dose ribavirin	Varighet
Genotype 1 LVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uker eller 48 uker
Genotype 1 HVL med RVR*	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uker
Genotype 4 med RVR	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 uker eller 48 uker
Genotype 1 eller 4 uten RVR	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 uker
Genotype 2 eller 3 uten RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uker
Genotype 2 eller 3 LVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 uker ^(a) eller 24 uker
Genotype 2 eller 3 HVL med RVR**	180 mikrogram	800 mg	24 uker

*RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbar HCV RNA) etter 4 uker og HCV RNA udetekterbar etter 24 uker

**RVR = rask virologisk respons (HCV RNA negativ) ved uke 4

LVL = ≤ 800.000 IE/ml, HVL = > 800.000 IE/ml

^(a) Det er enda ikke avklart om en høyere ribavirin dose (f.eks. 1000/1200 mg/dag basert på kroppsvekt) resulterer i høyere vedvarende virologisk responsrate enn 800 mg/dag, når behandlingen er forkortet til 16 uker.

Den totale kliniske nytten av forkortet initiell behandling i 16 uker istedenfor 24 uker, er ikke kjent, tatt i betraktning behovet for ny behandling hos ikke-respondere og pasienter med tilbakefall.

Anbefalt varighet for Pegasys i monoterapi er 48 uker.

Voksne pasienter som tidligere er behandlet

Anbefalt dose Pegasys i kombinasjon med ribavirin er 180 mikrogram subkutan en gang ukentlig. For pasienter < 75 kg og ≥ 75 kg, skal henholdsvis 1000 mg og 1200 mg ribavirin gis daglig, uavhengig av genotype.

Pasienter som har påviselig virus etter 12 uker, bør seponere behandlingen. Anbefalt total behandlingsvarighet er 48 uker. Hvis pasienter infisert med genotype 1-virus, og som tidligere ikke har respondert på behandling med peginterferon og ribavirin skal vurderes for behandling, er anbefalt total behandlingsvarighet 72 uker (se pkt. 5.1)

HIV-HCV koinfiserte voksne pasienter

Anbefalt dosering for Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin, er 180 mikrogram subkutan en gang i uken i 48 uker. For pasienter infisert med HCV genotype 1 < 75 kg og ≥ 75 kg, skal henholdsvis 1000 mg og 1200 mg ribavirin gis daglig. For pasienter infisert med andre HCV genotyper enn genotype 1, gis 800 mg ribavirin daglig. Behandlingsvarighet kortere enn 48 uker, er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Behandlingsvarighet når Pegasys brukes i kombinasjon med et direkte virkende antiviralt legemiddel

Se også preparatomtaler for legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Forutsigbarhet av respons og mangel på respons med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling – tidligere ubehandlede pasienter

Tidlig virologisk respons etter 12 ukers behandling, definert som 2 log reduksjon i viral titer eller ikke målbare nivåer av HCV RNA, har vist seg å være prediktive for vedvarende virologisk respons (se tabell 2 og 13).

Tabell 2: Prediktiv verdi av virologisk respons etter 12 ukers behandling med anbefalt doseringsregime ved Pegasys kombinasjonsterapi hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C

Genotype	Negativ			Positiv		
	Ingen respons etter 12 uker	Ingen vedvarende respons	Prediktiv verdi	Respons etter 12 uker	Vedvarende respons	Prediktiv verdi
Genotype 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotype 2 og 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Den negative prediktive verdi for vedvarende respons hos pasienter behandlet med Pegasys monoterapi var 98 %.

En tilsvarende negativ prediktiv verdi er observert hos HIV-HCV koinfiserte pasienter behandlet med Pegasys monoterapi eller i kombinasjon med ribavirin (henholdsvis 100 % (130/130) eller 98 % (83/85). Positive prediktive verdier på 45 % (50/110) og 70 % (59/84) ble observert for HIV-HCV koinfiserte pasienter genotype 1 og genotype 2/3 behandlet med kombinasjonsterapi.

Forutsigbarhet av respons og mangel på respons med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling – pasienter som tidligere er behandlet

Hos non-responder-pasienter, behandlet på nytt i 48 eller 72 uker, har virussuppresjon etter 12 uker (ikke målbar HCV RNA, definert som < 50 IE/ml) vist å være prediktiv for vedvarende virologisk respons. Sannsynligheten for ikke å oppnå en vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ukers behandling dersom virussuppresjon ikke var oppnådd etter 12 uker, var henholdsvis 96 % (363 av 380) og 96 % (324 av 339). Sannsynligheten for å oppnå en vedvarende virologisk respons med 48 eller 72 ukers behandling dersom virussuppresjon var oppnådd etter 12 uker, var henholdsvis 35 % (20 av 57) og 57 % (57 av 100).

Dosejustering ved bivirkninger hos voksne pasienter

Generelt

Når moderate til alvorlige bivirkninger (vurdert klinisk og/eller ved laboratorieverdier) nødvendiggjør justering av dosen, er det ofte tilstrekkelig å senke dosen til 135 mikrogram for voksne pasienter. I noen tilfeller må dosen senkes til 90 mikrogram eller 45 mikrogram. Når bivirkningene avtar, kan man vurdere å øke dosen opp mot opprinnelig dose igjen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hematologisk (se også tabell 3)

Dosereduksjon anbefales for voksne hvis absolutt antall nøytrofile celler (ANC) er 500 til < 750 celler/mm³. For pasienter med ANC < 500 celler/mm³, bør behandlingen stoppes inntil ANC-verdiene igjen blir > 1000 celler/mm³. Behandlingen bør da gjenopptas med dosering 90 mikrogram Pegasys og overvåking av antall nøytrofile celler.

Dosereduksjon til 90 mikrogram anbefales hvis antall trombocytter er 25 000 til $< 50\,000$ celler/mm³. Seponering av behandlingen anbefales hvis antall trombocytter faller til $< 25\,000$ celler/mm³.

Spesifikke anbefalinger for håndtering av behandlingsfremkalt anemi hos voksne er som følger: ribavirin bør reduseres til 600 milligram/dag (200 milligram morgen og 400 milligram kveld) hvis ett av følgende inntreffer: (1) en pasient uten signifikant kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin til < 10 g/dl og $\geq 8,5$ g/dl, eller (2) en pasient med stabil kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin på ≥ 2 g/dl iløpet av en av de fire behandlingsukene. Det er ikke anbefalt å reinnssette opprinnelig dosering. Ribavirin bør avbrytes hvis ett av følgende inntreffer: (1) en pasient uten signifikant kardiovaskulær sykdom får et fall i hemoglobin bekreftet til $< 8,5$ g/dl; (2) en pasient med stabil kardiovaskulær sykdom vedlikeholder en hemoglobinverdi på < 12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose. Hvis abnormaliteten reverseres, kan ribavirin reintroduseres med 600 milligram daglig, og videre økes til 800 milligram daglig etter vurdering av behandlende lege. Det er imidlertid ikke anbefalt å øke tilbake til opprinnelig dosering.

Tabell 3: Dosejustering ved bivirkninger hos voksne pasienter (se også tekst over for ytterligere veiledning)

	Reduser ribavirin til 600 mg	Tilbakehold ribavirin	Reduser Pegasys til 135/90/45 mikrogram	Tilbakehold Pegasys	Avbryt kombinasjon
Absolutt nøytrofil tall			500 til <750 celler/mm ³	<500 celler/mm ³	
Trombocytall			25 000 til <50 000 celler/mm ³		<25 000 celler/mm ³
Hemoglobin-uten kardiologisk sykdom	<10 g/dl, og ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobin-stabil kardiologisk sykdom	reduksjon ≥2 g/dl iløpet av en av 4 uker	<12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose			

Ved ribavirinintoleranse bør Pegasys monoterapi fortsette.

Leverfunksjon

Varierende, abnorme verdier i leverfunksjonstester er vanlig hos pasienter med kronisk hepatitt C. Økninger i ALAT-verdier over utgangsverdien (baseline, BL) er også sett hos pasienter behandlet med Pegasys, og også hos pasienter med virologisk respons.

I kliniske studier med voksne kronisk hepatitt C pasienter er det sett isolerte økninger i ALAT (≥ 10 x øvre referansegrense [upper limit of normal, ULN], eller ≥ 2 x utgangsverdi for pasienter med en utgangsverdi ALAT ≥ 10 x ULN), som løste seg uten dosemodifisering, i 8 av 451 pasienter som ble behandlet med kombinasjonsterapi. Hvis økning i ALAT er progressiv eller vedvarende, bør dosen initialt reduseres til 135 mikrogram. Hvis ALAT-verdien fortsetter å øke progressivt til tross for dosereduksjonen, eller følges av økt bilirubin eller tegn på leversvikt, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

For kroniske hepatitt B pasienter er forbigående oppblussinger i ALAT nivåer, noen ganger overstigende 10x ULN ikke uvanlig, og dette kan reflektere "immunclearance". Behandling bør normalt ikke initieres dersom ALAT er > 10 x ULN. Ved oppblussinger i ALAT bør det overveies å fortsette behandlingen med hyppigere monitorering av leverfunksjon. Dersom Pegasys-dosen er redusert eller holdt tilbake, kan behandling startes opp igjen så snart oppblussingen avtar (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere den anbefalte doseringen på 180 mikrogram en gang i uken når en innleder Pegasys behandling hos eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. En redusert dose på 135 mikrogram én gang ukentlig er anbefalt hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (se pkt. 5.2). Uansett startdose eller grad av nedsatt nyrefunksjon bør pasientene monitoreres slik at en kan gjøre passende dosereduksjoner hvis det oppstår bivirkninger under behandlingen med Pegasys.

Nedsatt leverfunksjon

Det er dokumentert at Pegasys har effekt og sikkerhet hos pasienter med kompensert cirrhose (f.eks. Child Pugh A). Sikkerhet og effekt av Pegasys er ikke utredet hos pasienter med dekompensert cirrhose (f.eks. Child Pugh B eller C eller blødende øsofagusvaricer) (se pkt. 4.3).

Child-Pugh klassifiseringen deler pasientene i grupper; A, B og C, eller "Lett", "Moderat" og "Alvorlig", relatert til poeng på henholdsvis 5-6, 7-9 og 10-15

Modifisert vurdering

Vurdering	Grad av abnormalitet	Poeng
Encefalopati	Ingen	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4 *	3
Ascites	Fravær	1
	Svak	2
	Moderat	3
S-Bilirubin (mg/dl)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
SI enhet=mikromol/l	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
S-Albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

* gradering i henhold til Trey, Burns, og Saunders (1966)

Pediatrisk populasjon

Pegasys er kontraindisert hos nyfødte og barn under 3 år på grunn av hjelpestoffet benzylalkohol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter som starter behandling før fylte 18 år, bør opprettholde den pediatrike doseringen inntil behandlingen er ferdig.

Doseringen av Pegasys til pediatrike pasienter baseres på kroppsoverflateareal (Body Surface Area, BSA). For å beregne kroppsoverflateareal, anbefales det å bruke Mostellers formel:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{H\ddot{o}yde (cm) \times vekt (kg)}{3600}\right)}$$

Anbefalt behandlingsvarighet for pasienter med kroniske hepatitt B er 48 uker.

Før behandling av kronisk hepatitt B startes, bør vedvarende forhøyede serum-ALAT nivåer ha blitt dokumentert. Responsraten var lavere hos pasienter med ingen eller minimal økning i ALAT nivå ved baseline (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarigheten med Pegasys i kombinasjon med ribavirin hos pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C avhenger av viral genotype. Pasienter infisert med viral genotype 2 eller 3 bør få behandling i 24 uker, mens pasienter infisert med noen av de andre genotypene bør få behandling i 48 uker.

Pasienter som fortsatt har detekterbare nivåer av HCV RNA, til tross for en initiell behandling i 24 uker, bør avbryte behandlingen, fordi det er lite sannsynlig at de vil oppnå en vedvarende virologisk respons ved fortsatt behandling.

For barn og ungdom i alderen 3 til 17 år med kroniske hepatitt B og som har kroppsoverflateareal større enn 0,54 m² og for barn og ungdom i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitt C og som har kroppsoverflateareal større enn 0,71 m², er anbefalt dose for Pegasys oppgitt i tabell 4.

Tabell 4: Pegasys doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B og kronisk hepatitt C

Kroppsoverflateareal (BSA) spennvidde (m ²)		Ukentlig dose (mikrog)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

For pediatriske pasienter, basert på toksisitet, kan det foretas dosemodifikasjon opp til tre nivåer før doseringsavbrudd eller seponering vurderes (se tabell 5).

Tabell 5: Anbefalt dosemodifikasjon for Pegasys for pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C eller kronisk hepatitt B

Startdose (mikrog)	1. nivå reduksjon (mikrog)	2. nivå reduksjon (mikrog)	3. nivå reduksjon (mikrog)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Anbefalinger for dosemodifikasjoner av Pegasys for toksisitet i den pediatriske populasjonen med CHB og CHC er vist i tabell 6.

Tabell 6: Anbefalt dosemodifikasjon for Pegasys for toksisitet hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C

Toksisitet	Pegasys dosemodifikasjon
Nøytropeni	500 til < 750 celler/mm ³ : Umiddelbar 1. nivåjustering. 250 til < 500 celler/mm ³ : Avbryt dosering inntil ≥ 1000 celler/mm ³ , og gjenoppta så dose med en 2. nivåjustering og monitorer. < 250 celler/mm ³ (eller febril nøytropeni): Avbryt behandlingen.
Trombocytopeni	Blodplater 25 000 til < 50 000 celler/mm ³ : 2. nivåjustering. Blodplater < 25 000 celler/mm ³ : Avbryt behandlingen.
Økt alanin-aminotransferase (ALAT)	For vedvarende eller økende stigninger ≥ 5, men < 10 x ULN, reduser dosen med en 1. nivåjustering og monitorer ukentlig ALAT-verdi for å sikre at den er stabil eller blir redusert. For vedvarende ALAT-verdier ≥ 10 x ULN: Avbryt behandlingen.

Dosejustering hos pediatriske pasienter – kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin

For barn og ungdom i alderen 5 til 17 år med kronisk hepatitt C, er den anbefalte dosen med ribavirin basert på pasientens kroppsvekt, med en dose på 15 mg/kg/dag som mål, fordelt på to daglige doser. For barn og ungdom på 23 kg eller mer, er en doseringsplan med bruk av 200 mg ribavirin å finne i tabell 7. Pasienter og omsorgspersoner må ikke forsøke å dele 200 mg tablettene.

Tabell 7: Ribavirin doseringsanbefalinger for barn med kronisk hepatitt C i alderen 5 til 17 år

Kroppsvekt i kg ("lbs")	Daglig dose ribavirin (ca. 15 mg/kg/dag)	Antall tabletter ribavirin
23 – 33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
34 – 46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
47 – 59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
60 – 74 (132-163)	1000 mg/dag	2 x 200 mg tabletter morgen 3 x 200 mg tabletter kveld
≥75 (>165)	1200 mg/dag	3 x 200 mg tabletter morgen 3 x 200 mg tabletter kveld

Det er viktig å bemerke at ribavirin aldri skal gis som monoterapi. Med mindre noe annet er nevnt, bør håndtering av all annen toksisitet følge anbefalingene for voksne.

Hos pediatriske pasienter, vil ribavirin behandlings-assosiert toksisitet, slik som anemi som plutselig oppstår under behandling, håndteres ved reduksjon av full dose. Nivåer av dosereduksjon finnes i tabell 8.

Tabell 8: Anbefalt dosemodifikasjon for ribavirin hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C

Full dose (ca. 15 mg/kg/dag)	Ett trinns dosemodifikasjon (ca. 7,5 mg/kg/dag)	Antall tabletter ribavirin
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 1 x 200 mg tabletter kveld
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tabletter morgen 2 x 200 mg tabletter kveld

Det er begrenset erfaring med Pegasys til behandling av pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i alderen 3 til 5 år, eller som har mislyktes med adekvat behandling tidligere. Det finnes ingen data for pediatriske pasienter koinfisert med HCV/HIV eller med svekket nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Pegasys administreres subkutan i mage eller lår. Eksponering av Pegasys økte i studier som fulgte administrasjon av Pegasys i armen (se pkt. 5.2).

Pegasys er beregnet til administrasjon av pasienten eller omsorgsperson. Hver sprøyte bør kun brukes av en person og er til engangsbruk.

Hensiktsmessig trening anbefales for ikke-helsepersonell som skal administrere dette legemidlet. Bruksanvisningen, vedlagt i pakningen, må følges nøye av pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, alfa-interferoner eller (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Autoimmun hepatitt
- Alvorlig leverforstyrrelse eller dekompensert levercirrhose
- En sykehistorie med alvorlig tidligere hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollbar hjertesykdom, i løpet av siste 6 måneder (se pkt. 4.4)
- HIV-HCV-pasienter med cirrhose og Child Pugh verdi ≥ 6 , unntatt når dette skyldes indirekte hyperbilirubinemi forårsaket av legemidler som atazanavir og indinavir.
- Kombinasjon med telbivudin (se pkt. 4.5)
- Nyfødte og barn under 3 år, på grunn av hjelpestoffet benzyalkohol (se pkt. 4.4 for benzyalkohol)
- Pediatriske pasienter, med eksisterende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatri og sentralnervesystem (CNS): Alvorlige CNS-effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk har blitt observert hos noen pasienter under behandling med Pegasys, og selv etter avsluttet behandling, hovedsakelig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Andre CNS-effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre sånn som drapstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert for alfa-interferoner. Alle pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom symptomer på psykiatriske lidelser forekommer, skal den potensielle alvorlighetsgraden av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmordstanker oppdages, anbefales det at behandling med Pegasys avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon dersom dette er hensiktsmessig.

Pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser: Dersom behandling med Pegasys vurderes som nødvendig hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, skal dette kun startes opp etter å ha sørget for passende individualisert diagnostikk og terapeutisk oppfølging av den psykiatriske lidelsen. Bruk av Pegasys til barn og ungdom med eksisterende eller tidligere psykiatriske lidelser er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter som bruker/misbruker stoff: Pasienter med HCV-infeksjon som samtidig har rusproblemer (alkohol, cannabis osv.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverring av allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa er vurdert til å være nødvendig hos disse pasientene, bør eksisterende samtidig psykiatrisk sykdom og muligheten for annet stoffbruk vurderes nøye og være tilstrekkelig håndtert før behandlingsstart. Om nødvendig bør det vurderes en tverrfaglig tilnærming som inkluderer psykiatrisk helsepersonell eller en spesialist på avhengighet, for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienter bør overvåkes nøye under behandlingen og selv etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon er anbefalt ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og stoffbruk.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

I løpet av behandling med Pegasys +/- ribavarin som varer i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til 17 år, var vekttap og veksthemming vanlig (se pkt. 4.8 og 5.1).

Forventet nytteverdi av behandling for hvert enkelt tilfelle bør nøye avveies opp mot sikkerhetsresultater observert hos barn og ungdom i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er viktig å ta i betraktning at behandlingen med Pegasys +/- ribavirin medfører en veksthemming i løpet av behandlingen, reversibiliteten av dette er usikker.

Risikoen for veksthemming bør veies opp mot sykdommens karakter hos barnet, slik som bevis for sykdomsprogresjon (særlig fibrose), komorbiditeter som kan ha negativ påvirkning av sykdomsprogresjon (slik som HIV koinfeksjon), så vel som prognostiske responsfaktorer (for HBV-infeksjon hovedsaklig HBV genotype og ALAT nivåer; for HCV-infeksjon hovedsaklig HCV genotype og HCV RNA nivåer) (se pkt. 5.1).

Når det er mulig, bør barnet behandles etter puberteten for å redusere risikoen for veksthemming. Det finnes ingen data på langtidseffekter på kjønnsmodning.

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Laboratorieprøver før og under behandling

Før behandling med Pegasys startes, anbefales standard hematologiske og biokjemiske laboratorieprøver for alle pasienter.

Følgende kan betraktes som utgangsverdier for behandlingsstart:

- Trombocytall $\geq 90\,000$ celler/mm³
- ACN ≥ 1500 celler/mm³
- Tilstrekkelig kontrollert tyreoidfunksjon (TSH og T4).

Hematologiske prøver bør gjentas 2 uker og 4 uker etter behandlingsstart. Biokjemiske prøver bør gjentas 4 uker etter behandlingsstart. I løpet av behandlingen bør prøver gjentas med jevne mellomrom (inkludert glukosemonitorering).

I kliniske studier ble Pegasys-behandling knyttet til fall i både totalt leukocytall (WBC) og ANC, vanligvis i løpet av de første 2 ukene av behandlingen (se pkt. 4.8). Videre fall etter 8 ukers behandling forekom sjelden. Nedgangen i ANC var reversibel ved dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2), for de fleste pasientene ble normalverdier nådd innen 8 uker og alle pasientene var tilbake til utgangsverdiene etter ca 16 uker.

Behandling med Pegasys har vært assosiert med nedsatt trombocytall. Dette gikk tilbake til nivået før behandling i løpet av observasjonsperioden etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). I noen tilfeller kan det være nødvendig med dosejustering (se pkt. 4.2).

Anemi (hemoglobin < 10 g/dl) er observert hos opptil 15 % av kronisk hepatitt C pasientene i kliniske studier hvor Pegasys og ribavirin ble brukt i kombinasjon. Frekvensen avhenger av behandlingens varighet og dose ribavirin (se pkt. 4.8). Risiko for utvikling av anemi er høyere hos kvinner enn hos menn.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Pegasys i kombinasjon med andre potensielt myelosuppressive midler.

Pancytopeni og benmargsuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrasjon av peginterferon og ribavirin sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av HCV antiviral behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

Bruk av Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling hos pasienter med kronisk hepatitt C, der tidligere behandling har sviktet, er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter som seponerte tidligere behandling på grunn av hematologiske bivirkninger. Leger som vurderer behandling av disse pasientene bør nøye vurdere risikoen opp mot nytten av ny behandling.

Endokrine system

Unormal tyreoidfunksjon, eller forverring av eksisterende tyreoiddysfunksjon, er rapportert under behandling med alfa-interferoner, inkludert Pegasys. Før behandling med Pegasys, bør nivåene av TSH og T4 måles. Pegasysbehandling kan starte eller fortsette hvis TSH-verdiene kan holdes innenfor normalområdet ved medikamentell behandling. Hvis pasienten i løpet av behandlingen utvikler symptomer på mulig tyreoid dysfunksjon, bør TSH-verdien måles (se pkt. 4.8). Hypoglykemi, hyperglykemi og diabetes mellitus er sett hos pasienter behandlet med Pegasys (se pkt. 4.8). Pasienter med disse lidelsene og som ikke kan kontrolleres effektivt ved hjelp av legemidler, bør ikke begynne med Pegasys monoterapi eller kombinasjonsbehandling med Pegasys/ribavirin. Pasienter som utvikler disse lidelsene under behandling og som ikke kan kontrolleres med legemidler, bør seponere Pegasys eller Pegasys/ribavirin behandlingen.

Kardiovaskulære system

Hypertensjon, supraventrikulær arrytm, hjertesvikt, brystmerter og hjerteinfarkt har vært assosiert med alfa-interferon-behandling, inkludert Pegasys. Det er anbefalt at pasienter med underliggende hjerteabnormaliteter tar et elektrokardiogram før behandling med Pegasys startes. Hvis det foreligger svekkelse av kardiovaskulær status, skal behandling utelukkes eller avsluttes. Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom, kan anemi nødvendiggjøre dosereduksjon eller seponering av ribavirin (se pkt. 4.2).

Leverfunksjon

Hos pasienter som viser tegn til utvikling av leversvikt i løpet av behandlingen, bør Pegasys seponeres. Økninger i ALAT-verdier over utgangsverdien er observert hos pasienter behandlet med Pegasys, også hos pasienter med viral respons. Behandlingen bør seponeres hvis ALAT-økningen fortsetter og er klinisk signifikant, til tross for dosereduksjon, eller følges av økt direkte bilirubin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved kronisk hepatitt B, forskjellig fra ved hepatitt C, er sykdomsforverring under behandling ikke uvanlig og karakterisert ved forbigående og potensielt signifikante økninger i serum ALAT. I kliniske studier med Pegasys ved HBV, har tydelige transaminaseforhøyninger blitt ledsaget av små endringer i andre mål på leverfunksjon og uten tegn til leverdekompanasjon. I cirka halvparten av tilfellene hvor transaminaseforhøyninger oversteg 10 x ULN, ble Pegasys-dosen redusert eller holdt tilbake inntil forhøyningen i transaminaser avtok, mens i resten av tilfellene ble behandlingen fortsatt uendret. Hyppigere monitorering av leverfunksjonen ble anbefalt i alle tilfeller.

Hypersensitivitet

Alvorlige, akutte hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkospasmer, anafylaksi) har sjelden blitt observert ved alfa-interferonbehandling. Hvis dette skjer, må behandlingen avbrytes og relevant behandling gis umiddelbart. Forbigående utslett nødvendiggjør ikke behandlingsavbrudd.

Autoimmun sykdom

Utvikling av auto-antistoff og autoimmune sykdommer har vært rapportert ved behandling med alfa-interferoner. Pasienter som er predisponert for autoimmune sykdommer kan være utsatt for økt risiko. Pasienter med symptomer på autoimmune sykdommer bør nøye følges opp, og nytte-risiko forholdet ved fortsatt interferonterapi bør revurderes (se også *Endokrine system* i pkt. 4.4 og 4.8).

Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har vært rapportert hos pasienter med kronisk hepatitt C behandlet med interferon. Dette syndromet er en granulomatøs inflammatorisk lidelse som påvirker øyne, hørsel, hjernehinne og hud. Ved mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling seponeres og behandling med kortikosteroid vurderes (se pkt. 4.8).

Feber/infeksjoner

Mens feber kan være knyttet til de influensalignende symptomene som ofte sees ved interferonbehandling, må andre årsaker til vedvarende feber spesielt alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale eller som skyldes sopp) utelukkes, særlig hos pasienter med nøyтроpeni. Alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale, fungale) og sepsis har blitt rapportert under behandling med alfa interferoner, inkludert Pegasys. Passende antiinfektiv behandling bør startes umiddelbart og seponering av behandlingen bør vurderes.

Øyeforandringer

Det har i sjeldne tilfeller vært rapportert retinopati inkludert blødninger i retina, tåkeflekker i synsfeltet ("cotton wool spots"), stasepapill, optisk neuropati, og innsnevrede arterier eller vener i retina som igjen kan resultere i synstap etter behandling med Pegasys. Alle pasienter bør ha en øyeundersøkelse før oppstart av behandling. Alle meldinger om nedsatt syn eller tap av syn må umiddelbart følges opp med en komplett undersøkelse av øynene. Hos voksne og pediatriske pasienter med kjent øyesykdom (f.eks. ved diabetisk- eller hypertensiv retinopati) anbefales å foreta regelmessige oftamologiske undersøkelser mens Pegasysbehandlingen pågår. Pegasysbehandling bør avbrytes hos pasienter som utvikler nye eller forverrede oftalmologiske lidelser.

Lungeforandringer

Lungesyntomer som dyspne, lungeinfiltrater, pneumoni og pneumonitt er rapportert under behandling med Pegasys. Ved vedvarende eller uforklarlige lungeinfiltrater eller nedsatt lungefunksjon, bør behandlingen seponeres.

Hudsykdommer

Bruk av alfa-interferoner er forbundet med forverring eller fremprovosering av psoriasis og sarkoidose. Pegasys må brukes med forsiktighet hos pasienter med psoriasis og ved utbrudd eller forverring av psoriasis-lesjoner, bør en vurdere om behandlingen skal seponeres.

Transplantasjon

Sikkerhet og effekt av Pegasys- og ribavirin-behandling hos pasienter med levertransplantasjon eller andre transplantasjoner er ikke utredet. Avstøtning av lever og nyre har blitt rapportert med Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin.

HIV-HCV-koinfiserte pasienter

Se de respektive preparatomtalene for antiretrovirale legemidler som skal benyttes sammen med HCV-terapi, og vær oppmerksom på toksisitet og behandling av denne for hvert enkelt preparat, samt potensiell overlapping av toksisitet for Pegasys med eller uten ribavirin. I studie NV15961 var insidensen av pankreatitt og/eller melkesyreacidose 3 % (12/398) hos pasienter som ble samtidig behandlet med stavudin og interferonterapi med eller uten ribavirin.

Pasienter koinfisert med HIV, og som behandles med ”Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART), kan ha en økt risiko for utvikling av melkesyreacidose. Forsiktighet skal derfor utvises dersom Pegasys og ribavirin gis som tillegg til HAART behandling (se preparatomtalen (SPC) for ribavirin).

Koinfiserte pasienter med alvorlig cirrhose og som mottar HAART, kan også ha økt risiko for å utvikle leverdekompensasjon og mulig død, hvis de behandles med ribavirin i kombinasjon med interferoner, inkludert Pegasys. Følgende variabler ved oppstart av behandlingen kan hos koinfiserte pasienter med cirrhose settes i sammenheng med leverdekompensasjon: økt serum bilirubin, redusert hemoglobin, økt alkalisk fosfatase eller redusert antall blodplater, og behandling med didanosine (ddI).

Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefales ikke på grunn av økt risiko for anemi (se pkt. 4.5).

Under behandling skal koinfiserte pasienter monitoreres nøye med hensyn til tegn og symptomer på leverdekompensasjon (inkl. ascites, encefalopati, blødende varicer, nedsatt syntetisk leverfunksjon, f.eks. Child Pugh verdi på 7 eller høyere). Child Pugh verdien kan påvirkes av faktorer som er relatert til behandlingen (dvs. indirekte hyperbilirubinemi, nedsatt albumin) og kan ikke nødvendigvis tilskrives leverdekompensasjon. Behandling med Pegasys skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med leverdekompensasjon.

Hos HIV-HCV koinfiserte pasienter foreligger kun begrenset dokumentasjon for pasienter med CD4-tall lavere enn 200 celler/mikrol. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Dentale og periodontale sykdommer

Dentale og periodontale sykdommer som kan føre til at man mister tenner har vært rapportert hos pasienter som fikk Pegasys og ribavirin i kombinasjon. I tillegg kan munntørrehet ha en skadelig effekt på tenner og slimhinner i munnen under langtidsbehandling med Pegasys og ribavirin i kombinasjon. Pasienter bør pusse tenner nøye to ganger daglig og ha jevnlig undersøkelser hos tannlege. I tillegg kan noen pasienter kaste opp. Hvis denne reaksjonen oppstår, bør de rådes til å skylle munnen nøye etterpå.

Bruk av peginterferon monoterapi som vedlikeholdsbehandling over lang tid (ikke godkjent bruk)

I en randomisert, kontrollert amerikansk studie (HALT-C) med HCV non-responder pasienter med variert grad av fibrose, der behandling med Pegasys monoterapi 90 mikrogram/uke i 3,5 år ble undersøkt, ble det ikke observert signifikant reduksjon i hyppighet av fibroseprogresjon eller relaterte kliniske hendelser.

Hjelpestoffer

Pegasys inneholder benzylalkohol. Må ikke gis til premature spedbarn eller nyfødte. Kan forårsake toksiske reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner hos spedbarn og barn opp til 3 år.

Pegasys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Administrasjon av Pegasys 180 mikrogram én gang i uken i 4 uker hos friske menn, viste ingen endring i farmakokinetisk profil for mefenytoin, dapson, debrisoquin eller tolbutamid. Dette indikerer at Pegasys ikke har effekt *in vivo* på den metabolske aktiviteten av isoenzymene cytochrom P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6.

I samme studie ble det sett en 25 % økning i AUC for teofyllin (markør for aktiviteten til cytokrom P450 1A2). Dette viste at Pegasys er en hemmer av aktiviteten til cytokrom P450 1A2. Serumkonsentrasjoner av teofyllin bør overvåkes og relevante dosejusteringer av teofyllin bør gjøres for pasienter som behandles samtidig med teofyllin og Pegasys. Interaksjonen mellom Pegasys og teofyllin antas å nå maksimum etter mer enn 4 ukers behandling med Pegasys.

HCV monoinfiserte pasienter og HBV monoinfiserte pasienter

I en farmakokinetikkstudie hvor 24 HCV pasienter samtidig ble behandlet med metadon vedlikeholdsterapi (median dose 95 mg; variasjon fra 30 mg til 150 mg), ble behandling med Pegasys 180 mikrogram subkutan en gang pr uke i 4 uker assosiert med gjennomsnittlige metadonkonsentrasjoner som var 10 % til 15 % høyere enn utgangspunktet. Det er ukjent om dette er klinisk betydningsfylt; pasientene bør likevel monitoreres med hensyn på tegn og symptomer på metadon toksisitet. Spesielt hos pasienter som står på en høy metadondose bør risiko for QTc forlengelse vurderes.

Ribavirin, ved dets hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, kan interferere med azatioprin metabolismen, og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av peginterferon alfa-2a og ribavirin samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten ved samtidig behandling med ribavirin og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk monitorering ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksitet, og behandlingen med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

Resultater fra farmakokinetiske substudier av pivotale fase III studier indikerte ingen farmakokinetisk interaksjon mellom lamivudin og Pegasys hos HBV-pasienter eller mellom Pegasys og ribavirin hos HCV-pasienter.

En klinisk studie som undersøkte kombinasjonen av telbivudin 600 mg daglig og pegylert interferon alfa-2a, 180 mikrogram en gang ukentlig gitt subkutan for behandling av HBV, indikerer at kombinasjonen gir økt risiko for utvikling av perifer neuropati. Mekanismen bak dette er ikke kjent, derfor kan samtidig behandling med telbivudin og andre interferoner (pegylerte eller standard) også medføre en tilleggsrisiko. Nytteverdien av kombinasjonen telbivudin og interferon alfa (pegylert eller standard) er dessuten ikke vist.

Kombinasjonen av Pegasys med telbivudin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

HIV-HCV koinfiserte pasienter

Det ble ikke observert entydige legemiddelinteraksjoner hos 47 HIV-HCV koinfiserte pasienter som fullførte en 12-ukers farmakokinetisk sub-studie for å undersøke ribavirins effekt på intracellulær fosforylering av noen nukleosid reverstranskriptasehemmere (lamivudin og zidovudin eller stavudin). Imidlertid var konfidensintervallet ganske vidt på grunn av stor variasjon. Plasma eksponeringen av ribavirin syntes ikke å være påvirket av samtidig administrering av nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs).

Samtidig administrering av ribavirin og didanosin anbefales ikke. Eksponeringen av didanosin eller dets aktive metabolitt (dideoxyadenosin 5'-trifosfat) er økt *in vitro* når didanosin administreres sammen med ribavirin. Tilfeller av fatal leversvikt, samt perifer neuropati, pankreatitt og symptomatisk hyperlaktatemi/melkesyreacidose har vært rapportert ved bruk av ribavirin.

Forverring av anemi på grunn av ribavirin er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt for å behandle HIV, selv om det gjenstår å klarlegge den nøyaktige mekanismen. Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefales ikke på grunn av økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Det bør overveies å erstatte zidovudin i et antiretroviralt kombinasjonsregime dersom dette allerede er etablert. Dette er særlig viktig hos pasienter med kjent zidovudin-indusert anemi i anamnesen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data om bruk av peginterferon alfa-2a hos gravide kvinner. Dyrestudier med interferon alfa-2a har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) og den potensielle risikoen hos mennesker er ukjent. Pegasys skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om peginterferon alfa-2a/metabolitter utskilles i human brystmelk. På grunn av risiko for bivirkninger hos diende spedbarn, bør amming avsluttes før behandling igangsettes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekt av peginterferon alfa-2a på fertiliteten hos kvinner. En forlengelse av menstruasjonssyklus er sett med peginterferon alfa-2a hos hunnaper (se pkt. 5.3).

Bruk sammen med ribavirin

Signifikante teratogene og/eller embryotoksiske effekter er påvist i alle dyremodeller som er undersøkt med ribavirin. Ribavirin-terapi er kontraindisert hos gravide kvinner. Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet, både hos kvinner som selv er pasienter og hos partnere til menn som bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin. Kvinnelige pasienter i befruktningsdyktig alder må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Se forøvrig preparatomtalen (SPC) for ribavirin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pegasys har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som utvikler svimmelhet, forvirring, søvnighet eller tretthet bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Kronisk hepatitt B hos voksne pasienter

I kliniske studier med 48 ukers behandling og 24 ukers oppfølging, var sikkerhetsprofilen til Pegasys ved kronisk hepatitt B tilsvarende den som er sett ved kronisk hepatitt C. Med unntak av pyreksi, var frekvensen for hovedandelen av de rapporterte bivirkningene betydelig lavere hos pasienter med kroniske hepatitt B behandlet med Pegasys monoterapi sammenlignet med kronisk hepatitt C - pasienter behandlet med Pegasys monoterapi (se tabell 9). Av de Pegasys-behandlede pasientene opplevde 88 % bivirkninger sammenlignet med 53 % av pasientene i lamivudin-sammenligningsgruppen, mens 6 % av de Pegasys-behandlede og 4 % av de lamivudin-behandlede pasientene opplevde alvorlige bivirkninger i løpet av studiene. Bivirkninger eller unormale laboratorieverdier førte til at 5 % av pasientene trakk seg fra Pegasys-behandlingen, mens mindre enn 1 % av pasientene trakk seg fra lamivudinbehandlingen på grunn av dette. Prosentandelen av pasienter med cirrhose som trakk seg fra behandling var tilsvarende den totale populasjonen i hver behandlingsgruppe.

Kronisk hepatitt C hos voksne pasienter

Frekvens og alvorlighetsgrad av de hyppigst rapporterte bivirkningene for Pegasys er som ved behandling med interferon alfa-2a (se tabell 9). De hyppigst rapporterte bivirkningene med Pegasys 180 mikrogram var oftest lett til moderat alvorlige og kunne avhjelpes uten doseendring eller seponering.

Kronisk hepatitt C hos tidligere non-responder-pasienter

Totalt sett var sikkerhetsprofilen for Pegasys i kombinasjon med ribavirin hos tidligere non-responder-pasienter tilsvarende som hos tidligere ubehandlede pasienter. I en klinisk studie med pasienter som ikke hadde respondert på tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b/ribavirin, og som eksponerte pasientene for behandling i enten 48 eller 72 uker, var frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger eller unormale laboratorieverdier fra Pegasys-behandling og ribavirin-behandling henholdsvis 6 % og 7 % i 48-ukers armene og henholdsvis 12 % og 13 % i 72-ukers armene. Tilsvarende var det for pasienter med cirrhose eller med forstadier til cirrhose, frekvensen av seponering fra Pegasys-behandlingen og ribavirin-behandlingen var høyere i armene med 72-ukers behandling (13 % og 15 %) enn i 48-ukers armene (6 % og 6 %). Pasientene som seponerte tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b/ribavirin på grunn av hematologisk toksisitet var ekskludert fra å delta i denne studien.

I en annen klinisk studie, ble non-responder-pasienter med fremskreden fibrose eller cirrhose (Ishak score 3 til 6) og blodplatetall ved studiestart så lavt som 50 000 celler/mm³, behandlet i 48 uker. Unormale hematologiske laboratorieverdier observert i løpet av de første 20 ukene av studien inkluderte anemi (26 % av pasientene fikk hemoglobinverdi < 10 g/dl), nøytropeni (30 % fikk ANC < 750 celler/mm³) og trombocytopeni (13 % fikk blodplatetall < 50 000 celler/mm³) (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C og HIV-koinfeksjon

Hos HIV-HCV koinfiserte pasienter var den kliniske bivirkningsprofilen for Pegasys, alene eller i kombinasjon med ribavirin, lik som den observert hos pasienter med kun HCV infeksjon. For HIV-HCV pasientene som fikk Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling, ble andre bivirkninger rapportert i $\geq 1\%$ til $\leq 2\%$ av pasientene: hyperlaktacide mi/laktisk acidose, influensa, pneumoni, affektlabilitet, apati, tinnitus, smerte i svelg og strupe, keilitt, ervervet lipodystrofi og kromaturi. Pegasys-behandlingen ble assosiert med en reduksjon av absolutt CD4⁺ celletall i løpet av de fire første behandlingsukene uten reduksjon i prosent CD4⁺ celler. Reduksjonen i CD4⁺ celletall var reversibel ved dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Bruk av Pegasys hadde ingen observert negativ effekt på kontroll av HIV viremi under behandlingen eller i oppfølgingsfasen. Kun begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig hos koinfiserte pasienter med CD4⁺ celletall < 200/mikrol.

Bivirkningstabell

Tabell 9 oppsummerer de bivirkningene som ble rapportert ved Pegasys monoterapi i voksne CHB eller CHC pasienter og med Pegasys i kombinasjon med ribavirin i CHC pasienter. Bivirkninger rapportert i kliniske studier er gruppert i henhold til frekvens som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). For spontanrapporter av bivirkninger fra erfaring etter markedsføring, er frekvensen ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering, er bivirkningene presenterte etter synkende grad av alvorlighet.

Tabell 9: Bivirkninger rapportert ved Pegasys monoterapi for CHB- eller CHC-pasienter eller i kombinasjon med ribavirin hos CHC-pasienter i kliniske studier og etter markedsføring.

Organklasse-System	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, oral candidasis, herpes simplex, fungale, virale og bakterielle infeksjoner	Pneumoni, hudinfeksjon	Endokarditt, betennelse i ytre øregang		Sepsis
Godartede og ondartede svulster			Leverneoplasme			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, anemi, lymfadenopati,		Pancytopeni	Aplastisk anemi	Erytroaplasi
Forstyrrelser i immunsystemet			Sarkoidose, thyroiditt	Anafylaksi, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artritt	Idiopatisk eller trombotisk trombocytopen purpura	Avstøtning av lever og nyre, Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom
Endokrine sykdommer		Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme	Diabetes	Diabetisk ketoacidose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		Dehydrering			
Psykiatriske lidelser	Depresjon*, angst, insomnia*	Aggresjon, endret stemningsleie, emosjonelle forstyrrelser, nervøsitet, nedsatt libido	Selvmonds-tanker, hallusinasjoner	Suicid, psykotiske lidelser		Mani, bipolare lidelser, drapstanker
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet*, svekket konsentrasjon	Besvimelse, migrene, hukommelsesproblemer, svakhet, hypoestesi, hyperestesi, parestesi, skjelvinger, smaksforstyrrelse, mareritt, søvnvansker	Perifer neuropati	Koma, kramper, ansiktslammelser		Cerebral iskemi
Øyesykdommer		Tåkesyn, smerte i øyet, øyeinflammasjon, xeroftalmi	Blødninger i retina	Optisk neuropati, papillødem, karsykdommer i retina, retinopati, sår på cornea	Synstap, papillødem	Alvolig netthinne-løsning, optikusnevritt
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo, øreverk	Tap av hørsel			

Organklasse-System	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Hjertesykdommer		Takykardi, perifer ødemer, palpitasjoner		Myo-kardinfarkt, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, angina, arrytmier, atrie-flimmer, perikarditt, supra-ventrikulær takykardi		
Karsykdommer		Flushing	Hypertensjon	Hjerneblødning, Vaskulitt		Perifer iskemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, hoste	Anstrengelsesdyspné, epistaksis, nasofaryngitt, sinus-obstruksjon, neseobstruksjon, rinitt, sår hals	Gisping	Interstitiell pneumoni inkludert fatalt utfall, lunge-emboli		Pulmonal arteriell hypertensjon [§]
Gastrointestinale sykdommer	Diaré*, kvalme*, abdominal smerte*	Oppkast, dyspepsi, dysfagi, sår i munnen, tannkjøttblødninger, glossitt, stomatitt, flatulens, munntørhet	Gastrointestinal blødning	Magesår, pankreatitt		Iskemisk kolitt, tungepigmentering
Sykdommer i lever- og galleveier			Leverdysfunksjon	Leversvikt, cholangitt, Fettlever		
Hud- og underhudsykdommer	Alopesi, dermatitt, kløe, tørr hud	Psoriasis, urtikaria, eksem, utslett, økt svette, hudsykdom, fotosensitivitetsreaksjoner, nattesvette			Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, arthralgi	Rygg smerter, artritt, muskelsvakhet, smerter i bein, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper		Myositt		Rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyresvikt		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Impotens				

Organklasse-System	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, rigor*, smerte*, asteni, utmattelse, reaksjoner på injeksjonsstedet*, irritabilitet*	Brystmerter, influensa-lignende symptomer, uvelhet, letargi, hetetokter, tørste				
Undersøkelser		Redusert vekt				
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Overdosering		

* Disse bivirkningene var vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos CHB pasienter behandlet med Pegasys monoterapi.

§ Klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon alfa-preparater, særlig hos pasienter med risikofaktorer for PAH (som portal hypertensjon, HIV-infeksjon, cirrhose). Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, typisk flere måneder etter oppstart med interferon alfa.

Laboratorieverdier

Pegasysbehandling var assosiert med unormale laboratorieverdier: Økt ALAT, økt bilirubin, elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypokalsemi, hypofosfatemi), hyperglykemi, hypoglykemi og økning i triglyserider (se pkt. 4.4). Ved behandling med både Pegasys monoterapi og kombinasjonsbehandling med ribavirin hadde opptil 2 % av pasientene økt ALAT nivå som førte til justering eller seponering av dosen.

Behandling med Pegasys var assosiert med nedsatte blodverdier (leukopeni, nøytropeni, lymfopeni, trombocytopeni og hemoglobin). Disse bedret seg som regel etter doseendring og var normalisert 4-8 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderat (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) og alvorlig (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) nøytropeni ble observert henholdsvis i 24 % (216/887) og 5 % (41/887) av pasientene som fikk Pegasys 180 mikrogram og ribavirin 1000/1200 milligram i 48 uker.

Anti-interferon antistoffer

1-5 % av pasientene behandlet med Pegasys utviklet nøytraliserende anti-interferon antistoffer. Som for andre interferoner ble en høyere insidens av nøytraliserende antistoff sett ved kronisk hepatitt B. Likevel var dette ikke korrelerende med manglende terapirespons ved noen av sykdommene.

Skjoldbruskkjertelfunksjon

Pegasysbehandling var forbundet med klinisk signifikante, unormale laboratorieprøver for tyreoidfunksjon. Disse krevde klinisk intervensjon (se pkt. 4.4) og forekom med samme frekvens (4,9 %) hos pasienter som fikk Pegasys/ribavirin (NV15801) som ved behandling med andre interferoner.

Laboratorieverdier for HIV-HCV koinfiserte pasienter

Hematologisk toksisitet som nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos HIV-HCV pasienter; men de fleste tilfellene kunne håndteres ved dose-modifikasjoner og bruk av vekstfaktorer, og førte kun sjelden til tidlig avbrytelse av behandlingen. Reduksjon i ANC nivå til under 500 celler/mm^3 ble observert hos 13 % og 11 % av pasientene som fikk henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi. Reduksjon i platetall til under $50\,000 \text{ celler/mm}^3$ ble observert hos 10 % og 8 % av pasientene som fikk henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi.

Anemi (hemoglobin < 10 g/dl) ble rapportert hos 7 % og 14 % av pasientene behandlet med henholdsvis Pegasys monoterapi eller kombinasjonsterapi.

Pediatrik populasjon

Kronisk hepatitt B

I en klinisk studie (YV25718) med 111 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 17 år) behandlet med Pegasys i 48 uker, var sikkerhetsprofilen tilsvarende den som er sett hos voksne med kroniske hepatitt B og pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.

Gjennomsnittlige endringer fra baseline i høyde og vekt for alder-Z-score ved behandlingsuke 48 i YV25718-studien var -0,07 og -0,21 (henholdsvis n=108 og n=106) for pasienter som ble behandlet med Pegasys, sammenlignet med -0,01 og -0,08 (begge n=47) hos ubehandlede pasienter. Ved uke 48 med Pegasys-behandling, ble en nedgang i høyde eller vekt på mer enn 15 persentiler på normative vekstkurver observert hos 6 % av pasientene for høyde og 13 % av pasientene for vekt. I gruppen som ikke fikk behandling, var tilsvarende tall 2 % for høyde og 9 % for vekt. Normalisering i høyde etter behandling ble observert hos flertallet av pasientene i korttidsstudier (81 % opptil 2 år) og langtidsoppfølgingsstudier (82 % opptil 5 år).

Kronisk hepatitt C

I en klinisk studie med 114 pediatriske pasienter (i alderen 5 til 17 år) behandlet med Pegasys alene eller i kombinasjon med ribavirin (se pkt. 5.1), var doseendringer nødvendig for omlag en tredjedel av pasientene, mest vanlig på grunn av nøytropeni og anemi. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos barna lik den som er sett hos voksne. I studien der barn fikk kombinasjonsbehandling i opptil 48 uker med Pegasys og ribavirin, var de hyppigste bivirkningene influensalignende sykdom (91 %), hodepine (64 %), gastrointestinale lidelser (56 %) og reaksjon på injeksjonsstedet (45 %). En oversikt over rapporterte bivirkninger i denne behandlingsgruppen (n=55) finnes i tabell 10. Syv pasienter som fikk Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling i 48 uker, avsluttet behandlingen på grunn av sikkerhetsårsaker (depresjon, unormal psykiatrisk evaluering, forbigående blindhet, retinal betennelsesvæske, hyperglykemi, type 1 diabetes mellitus og anemi). De fleste bivirkningsrapportene for denne studien var av lett eller moderat alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 2 pasienter i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (hyperglykemi og kolecystektomi).

Veksthemming ble observert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4). Pediatriske pasienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinasjonsbehandling viste en forsinket vekt- og høydeøkning etter 48 ukers behandling sammenlignet med baseline. Pasientens 'vekt for alder' og 'høyde for alder' persentiler av normativ populasjon ble redusert under behandlingen. Ved slutten av 2 års oppfølging etter avsluttet behandling, hadde de fleste pasientene vendt tilbake til utgangsverdien for normative vekstkurvepersentiler for vekt og høyde (gjennomsnittsvekt persentiler var 64 % ved utgangsverdi og 60 % 2 år etter avsluttet behandling; gjennomsnittshøyde persentiler var 54 % ved utgangsverdi og 56 % 2 år etter avsluttet behandling). Ved avsluttet behandling, opplevde 43 % av pasientene en persentil vektreduksjon på 15 persentiler eller mer, og 25 % (13 av 53) opplevde en persentil høydereduksjon på 15 persentiler eller mer på de normative vekstkurvene. 2 år etter avsluttet behandling, var 16 % (6 av 38) av pasientene fremdeles 15 persentiler eller mer under deres utgangspunkt for vekstkurve og 11 % (4 av 38) hadde fremdeles 15 persentiler eller mer under deres utgangspunkt for høydekurve.

55 % (21 av 38) av pasientene som avsluttet den opprinnelige studien deltok i oppfølgingsstudien som varte opp til 6 år etter avsluttet behandling. Studien viste at normaliseringen i høyde 2 år etter avsluttet behandling var opprettholdt også etter 6 år. Noen få pasienter som var mer enn 15 persentiler under utgangspunktet for høydekurven 2 år etter behandling kom enten tilbake til deres opprinnelige høydekurve 6 år etter avsluttet behandling eller andre årsaker ble identifisert uavhengig av behandlingen. Omfanget av tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å konkludere med at veksthemming på grunn av Pegasys eksponering alltid er reversibel.

Tabell 10: Bivirkninger rapportert blant pediatriske pasienter infisert med HCV og utvalgt til Pegasys pluss ribavirin i studie NV17424

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksiøs mononukleose, streptokokkfaryngitt, influensa, viral gastroenteritt, candidiasis, gastroenteritt, tannabcess, stig, urinveisinfeksjon, nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Hyperglykemi, diabetes mellitus type 1
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Depresjon, angst, hallusinasjon, unormal adferd, aggresjon, sinne, dårlig oppmerksomhet / hyperaktivitetsforstyrrelse
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, migrene
Øyesykdommer		Forbigående blindhet, retinal betennelsesvæske, svekket syn, øyeirritasjon, smerte i øye, kløe i øye
Sykdommer i øre og labyrint		Øresmerte
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal sykdom	Øvre abdominal smerte, stomatitt, kvalme, aftøs stomatitt, oral sykdom
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe, alopesi	Høvent ansikt, medisinsutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter	Ryggsmerter, smerte i armer og ben
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, inkontinens, urinveisproblemer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vaginal utflod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom, reaksjon på injeksjonsstedet, irritabilitet, utmattelse	Pyreksi, hematoma på stikksted, smerte
Undersøkelser		Abnormal mental evaluering
Kirurgiske og medisinske prosedyrer		Tannuttrekking, kolecystektomi
Sosiale forhold		Utdanningsproblemer

Laboratorieverdier

Reduksjon i hemoglobin, nøytrofile, trombocytter eller økt ALAT kan gjøre det nødvendig med dosereduksjon eller permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2). De fleste laboratorieabnormiteter som ble sett under den kliniske studien gikk tilbake til verdier ved utgangspunktet etter seponering av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert overdosering ved daglige injeksjoner i to påfølgende dager (istedenfor ukentlig intervall) og opptil daglige injeksjoner i 1 uke (dvs. 1260 mikrogram/uke). Ingen av disse pasientene fikk uventede, alvorlige eller behandlingsbegrensende reaksjoner. Ukentlige doser på opptil 540 og 630 mikrogram er gitt ved henholdsvis renalt cellekarsinom og kronisk myelogen leukemi i kliniske studier. Dosebegrensende toksisitet var tretthet, økning i leverenzymmer, nøytropeni og trombocytopeni, som forventet ved interferonbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03A B11

Virkningsmekanisme

Konjugering av PEG-reagenset (bis-monometoksy-polyetylenglykol) til interferon alfa-2a danner et pegylert interferon alfa-2a (Pegasys). Pegasys innehar de *in vitro* antivirale og antiproliferative egenskaper som er karakteristisk for interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a er konjugert med bis [monometoksy-polyetylenglykol] der substitusjonsgraden er et mol polymer/mol protein. Gjennomsnittlig molekylmasse er tilnærmet 60 000 hvorav proteindelen utgjør tilnærmet 20 000.

Farmakodynamisk effekt

HCV RNA nivåer avtar bifasisk hos responderende pasienter med hepatitt C som har fått behandling med 180 mikrogram Pegasys. Den første senkningen skjer 24 til 36 timer etter den første dosen med Pegasys og etterfølges av den andre senkningen i løpet av de neste 4 til 16 ukene hos pasienter som har en vedvarende respons. Ribavirin hadde ingen signifikant effekt på initial viruskinetikk de første 4 til 6 ukene hos pasienter behandlet med kombinasjonen av ribavirin og pegylert interferon alfa-2a eller interferon alfa.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk hepatitt B

Forutsigbarhet av respons

En metaanalyse på pasientnivå av 9 kliniske Pegasys studier (n = 1423) hos CHB HBeAg positive og HBeAg negative pasienter viste at HBsAg og HBV DNA nivåene i uke 12 i behandlingen er prediktive for endelig behandlingsresultat ved uke 24 etter behandling, i visse genotyper. Egenskapene til disse biomarkørene er presentert i tabell 11. Ingen enkelt biomarkør med en cut-off kan identifiseres for å optimalisere alle egenskapene (negativ prediktiv verdi [NPV], sensitivitet, spesifisitet) og praktiske egenskaper (enkelhet, anvendelighet). Overveielse av tidlig seponering av behandlingen bør vurderes i sammenheng med en bestemt klinisk situasjon.

For HBeAg positive pasienter med HBV genotype B og C infeksjon, er HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 8 log₁₀ IE /ml i uke 12 etter påbegynt behandling, forbundet med høy sannsynlighet for manglende oppnåelse av HBeAg serokonversjon og HBV DNA <2000 IE /ml ved 24 uker etter behandling (NPV > 90 %). For HBV genotype A og D var subgruppestørrelsen ikke tilstrekkelig til å bli analysert.

For HBeAg negative pasienter med HBV genotype D infeksjon, er HBsAg > 20 000 IE/ml eller HBV DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml ved uke 12 etter påbegynt behandling forbundet med høy sannsynlighet for manglende oppnåelse av HBV DNA < 2000 IE/ml og ALAT normalisering i uke 24 etter behandling. HBV genotype A subgruppestørrelse var ikke tilstrekkelig til å bli analysert. Ingen biomarkør ble identifisert med akseptabel yteevne for HBeAg negative pasienter med HBV genotype B eller C infeksjon.

Andre publiserte biomarkører på behandling som er prediktive for det endelige resultatet av Pegasys behandling kan vurderes.

Tabell 11: Yteevne av individuelle biomarkører ved uke 12 av behandling i CHB HBeAg positive og HBeAg negative pasienter i henhold til genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Sensitivitet	Spesifisitet
HBeAg positive^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg negative^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negativ prediktiv verdi. Sensitivitet = % av alle respondere som ikke oppfyller stoppregelen; Spesifisitet = % av alle ikke-respondere som oppfyller stoppregelen.

(a) Behandlingsrespons for HBeAg-positive pasienter var definert som HBeAg serokonvertering (definert som tap av HBeAg og tilstedeværelse av anti-HBe) + HBV DNA <2000 IE/ml ved 6 måneder etter behandling og behandlingsrespons for HBeAg negative pasienter var definert som HBV DNA < 2000 IE/ml + ALAT normalisering ved 6 måneder etter behandling.

Til alle kliniske studier ble det rekruttert pasienter med kronisk hepatitt B som hadde aktiv viral replikasjon målt ved HBV DNA, forhøyede nivåer av ALAT og en leverbiopsi forenelig med kronisk hepatitt. Til studie WV16240 ble det rekruttert pasienter som var positive for HBeAg, mens til studie WV16241 ble det rekruttert pasienter som var negative for HBeAg og positive for anti-HBe. I begge studiene var behandlingsvarigheten 48 uker, med 24 ukers oppfølging uten behandling. Begge studiene sammenlignet Pegasys pluss placebo med Pegasys pluss lamivudin og lamivudin alene. Ingen HBV-HIV koinfiserte pasienter ble inkludert i disse kliniske studiene.

Responsrater ved slutten av oppfølgingsfasen for de to studiene er vist i tabell 12. I studie WV16240 var de primære effekt-endepunktene HBeAg serokonvertering og HBV DNA under 10⁵ kopier/ml. I studie WV16241 var de primære effekt-endepunktene normalisering av ALAT og HBV DNA under 2 x 10⁴ kopier/ml. HBV DNA ble målt med COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR test (deteksjonsgrense 200 kopier/ml).

Totalt 283/1351 (21 %) av pasientene hadde avansert fibrose eller cirrhose, 85/1351 (6 %) hadde cirrhose. Det var ingen forskjell i responsrate mellom disse pasientene og pasientene uten avansert fibrose eller cirrhose.

Tabell 12: Serologisk, virologisk og biokjemisk respons ved kronisk hepatitt B

Respons-parameter	HBeAg positive Studie WV16240			HBeAg negative / anti-HBe positive Studie WV16241		
	Pegasys 180 mikrog & placebo (N=271)	Pegasys 180 mikrog & lamivudin 100 mg (N=271)	Lamivudin 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mikrog & placebo (N=177)	Pegasys 180 mikrog & lamivudin 100 mg (N=179)	Lamivudin 100 mg (N=181)
HBeAg sero-konversjon	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA respons *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT normalisering	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg sero-konversjon	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

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

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

p-verdi (vs. lamivudin) ≤ 0,01 (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologisk respons var tilsvarende på tvers av de tre behandlingsgruppene i hver studie. Likevel var det signifikant mer sannsynlig at pasienter som viste vedvarende respons 24 uker etter avsluttet behandling også ville vise histologisk forbedring.

Alle pasientene som fullførte fase III studiene var inkluderbare for å gå inn i en langtids oppfølgingsstudie (WV16866). Hyppigheten av vedvarende HBeAg serokonvertering 12 måneder etter avsluttet behandling var 48 % (73/153) hos pasientene fra studie WV16240 som fikk Pegasys monoterapi og startet opp i langtids oppfølgingsstudien. Hos pasientene som fikk Pegasys monoterapi i studie WV16241 var hyppigheten av HBV DNA respons og normalisering av ALAT 12 måneder etter avsluttet behandling henholdsvis 42 % (41/97) og 59 % (58/99).

Kronisk hepatitt C

Forutsigbarhet av respons

Det henvises til pkt. 4.2, Tabell 2.

Dose-respons ved monoterapi

I en direkte sammenligning med 90 mikrogram, var 180 mikrogram-dosen forbundet med høyere vedvarende virologisk respons hos pasienter med cirrhose, men i en studie hos pasienter uten cirrhose er svært like resultater oppnådd med doser på 135 mikrogram og 180 mikrogram.

Bekreftende kliniske studier med tidligere ubehandlede voksne pasienter

I alle kliniske studier ble det rekruttert interferon naive pasienter med kronisk hepatitt C bekreftet ved detekterbare nivåer av serum HCV RNA, forhøyede nivåer av ALAT (med unntak av studie NR16071) og leverbiopsi forenlig med hepatitt C. I studie NV15495 ble det spesifikt rekruttert pasienter med histologisk påvist cirrhose (ca 80%) eller med forstadier til cirrhose (ca. 20 %). Kun HIV-HCV koinfiserte pasienter ble inkludert i studie NR15961 (se tabell 21). Disse pasientene hadde stabil HIV sykdom og gjennomsnittlig CD4 T-celletall var ca 500 celler/mikrol.

For HCV infiserte pasienter og HIV-HCV koinfiserte pasienter, se tabell 13, 14, 15 og tabell 21 for informasjon om studie regimer, varighet av behandlingen og studieresultat. Virologisk respons ble definert som udektetbar HCV RNA målt med COBAS AMPLICOR™ HCV test, versjon 2.0 (deteksjonsgrense 100 kopier/ml ekvivalent med 50 internasjonale enheter/ml) og vedvarende respons som en negativ prøve tatt ca. 6 måneder etter avsluttet terapi.

Tabell 13: Virologisk respons hos CHC-pasienter

	Pegasys monoterapi				Pegasys kombinasjonsterapi		
	Pasienter med og uten cirrhose		Pasienter med cirrhose		Pasienter med og uten cirrhose		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mikrog (N=701) 48 uker	Interferon alfa-2a 6 MIE/3 MIE & 3 MIE (N=478) 48 uker	Pegasys 180 mikrog (N=87) 48 uker	Interferon alfa-2a 3 MIE (N=88) 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg (N=436) 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg (N=453) 48 uker	Interferon alfa-2b 3 MIE & ribavirin 1000/1200 mg (N=444) 48 uker
Respons ved avslutning av behandling	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Vedvar-ende virologisk respons	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% konfidensintervall: 11% til 33%, p-verdi (stratifisert Cochran-Mante-Haenszel test) = 0,001

** 95% konfidensintervall: 3% til 16%, p-verdi (stratifisert Cochran-Mante-Haenszel test) = 0,003

Virologisk respons for HCV-monoinfiserte pasienter behandlet med Pegasys og ribavirin kombinasjonsterapi i henhold til genotype og virustall før behandling, og i henhold til genotype, virustall før behandling og rask virologisk respons ved uke 4, er oppsummert i henholdsvis tabell 14 og tabell 15. Resultatene fra studie NV15942 gir rasjonale for å anbefale behandlingsregime i henhold til genotype, virustall ved behandlingsstart og virologisk respons ved uke 4 (se tabellene 1, 14 og 15). Forskjellen mellom behandlingsregimene var generelt ikke influert av evt. cirrhose. Anbefalingene for behandling av genotype 1, 2 eller 3 er derfor uavhengige av dette ved behandlingsstart.

Tabell 14: Vedvarende virologisk respons i henhold til genotype og virustall før behandling etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos CHC-pasienter

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

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 48 uker versus Pegasys 180 mikrogram ribavirin 800 mg, 48 uker: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 1,52 (1,07 til 2,17), p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020.

*Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 48 uker versus Pegasys 180 mikrogram ribavirin 1000/1200 mg, 24 uker: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 2,12 (1,30 til 3,46), p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

Muligheten for å forkorte ned behandlingsvarigheten til 24 uker i pasienter med genotype 1 og 4, ble undersøkt basert på en vedvarende rask virologisk respons som ble observert i pasienter med rask virologisk respons etter 4 uker i studiene NV15942 og ML17131 (se tabell 15).

Tabell 15: Vedvarende virologisk respons basert på rask virologisk respons etter 4 uker for genotype 1 og 4 etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos CHC-pasienter.

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker
Genotype 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lavt virustall	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/62)
Høyt virustall	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotype 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lavt virustall	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Høyt virustall	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotype 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% 22/24)
Genotype 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udetekterbare HCV RNA) etter 4 uker og HCV RNA udetekterbare etter 24 uker

Begrensede data tyder på at forkortning av behandlingsvarigheten til 24 uker kan være assosiert med høyere risiko for tilbakefall (se tabell 16).

Tabell 16: Tilbakefall av virologisk respons på slutten av behandlingen for pasientpopulasjonen med rask virologisk respons

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 24 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker
Genotype 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Lavt virustall	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Høyt virustall	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotype 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Muligheten for forkortet behandlingsvarighet til 16 uker for pasienter med genotype 2 eller 3 ble undersøkt basert på vedvarende virologisk respons hos pasienter med rask virologisk respons ved uke 4 i studie NV17317 (se tabell 17).

I studie NV17317 med pasienter infisert med viral genotype 2 eller 3 fikk alle pasientene Pegasys 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig og en ribavirindose á 800 mg, og de ble randomisert til enten 16 eller 24 ukers behandling. Generelt sett resulterte behandling i 16 uker i lavere vedvarende virologisk respons (65 %) enn behandling i 24 uker (76 %) ($p < 0,0001$).

Vedvarende virologisk respons oppnådd med 16 ukers behandling og med 24 ukers behandling, ble også undersøkt i en retrospektiv subgruppe-analyse med pasienter som var HCV RNA negative i uke 4 og hadde LVL ved behandlingsstart (se tabell 17).

Tabell 17: Vedvarende virologisk respons totalt og basert på rask virologisk respons ved uke 4 for genotype 2 eller 3 etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos HCV pasienter.

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 16 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 24 uker	Behandlingsforskjell [95% KI]	p-verdi
Genotype 2 eller 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10.6% [-15.5%; -0.06%]	$P < 0.0001$
Genotype 2 eller 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8.2% [-12.8%; -3.7%]	$P = 0.0006$
Lavt virustall	89% (147/166)	94% (141/150)	-5.4% [-12%; 0.9%]	$P = 0.11$
Høyt virustall	78% (231/295)	88% (229/260)	-9.7% [-15.9%; -3.6%]	$P = 0.002$

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml. Høyt virustall = > 800.000 IE/ml.

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udekterbar HCV RNA negativ) ved uke 4.

Det er enda ikke avklart om en høyere ribavirin dose (f.eks. 1000/1200 mg/dag basert på kroppsvekt) resulterer i høyere vedvarende virologisk responsrate enn 800 mg/dag, når behandlingen er forkortet til 16 uker.

Dataene indikerte at forkortet behandlingstid til 16 uker er forbundet med en høyere risiko for tilbakefall (se tabell 18).

Tabell 18: Tilbakefall av virologisk respons etter avsluttet behandling for pasienter med genotype 2 eller 3 og som har rask virologisk respons.

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 16 uker	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 800 mg 24 uker	Behandlingsforskjell [95 % KI]	p-verdi
Genotype 2 eller 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	$P < 0,0001$
Lavt virustall	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	$P = 0,04$
Høyt virustall	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	$P = 0,0002$

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml. Høyt virustall = > 800.000 IE/ml.

RVR = rask virologisk respons (rapid viral response) (udekterbar HCV RNA) ved uke 4.

En bedre effekt av Pegasys sammenlignet med interferon alfa-2a ble påvist også for histologisk respons, inkludert pasienter med cirrhose og/eller HIV-HCV koinfeksjon.

Voksne tidligere non-responder-pasienter ved behandling av kronisk hepatitt C

I studie MV17150, ble pasienter som var non-respondere ved tidligere behandling med pegylert interferon alfa-2b pluss ribavirin randomisert til fire ulike behandlinger:

- Pegasys 360 mikrog/uke i 12 uker, etterfulgt av 180 mikrog/uke i ytterligere 60 uker
- Pegasys 360 mikrog/uke i 12 uker, etterfulgt av 180 mikrog/uke i ytterligere 36 uker
- Pegasys 180 mikrog/uke i 72 uker
- Pegasys 180 mikrog/uke i 48 uker

Alle pasientene fikk ribavirin (1000 eller 1200 mg/dag) i kombinasjon med Pegasys. Alle behandlingsarmene hadde 24-ukers behandlingfri oppfølging.

Flere regresjons- og samlede gruppeanalyser som evaluerte påvirkningen av behandlingsvarighet og bruk av induksjonsdose, identifiserte klart behandlingsvarighet i 72 uker som viktigste faktor for å oppnå vedvarende virologisk respons. Ulikheter i vedvarende virologisk respons, basert på behandlingsvarighet, demografi og beste respons på tidligere behandling, er vist i tabell 19.

Tabell 19: Uke 12 virologisk respons (VR) og vedvarende virologisk respons (SVR-Sustained Virological Response) hos pasienter med virologisk respons ved uke 12 etterkombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos non-respondere ved behandling med peginterferon alfa-2b pluss ribavirin.

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 eller 48 uker (N = 942) Pasienter med VR i uke 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 72 uker (N = 473) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eller 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker (N = 469) SVR hos pasienter med VR i uke 12 ^b (N = 57)
Generelt			
Lavt virustall	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Høyt virustall	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotype 1/4			
Lavt virustall	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Høyt virustall	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotype 2/3			
Lavt virustall	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Høyt virustall	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrhose status			
Cirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ikke-cirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Beste respons ved tidligere behandling			
≥2 log ₁₀ nedgang i HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2 log ₁₀ nedgang i HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Mangler beste tidligere respons	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Høyt virustall= > 800.000 IE/ml. Lavt virustall= ≤ 800.000 IE/ml.

a Pasienter som oppnådde virussuppresjon (udetekterbar HCV RNA, <50 IU/ml) ved uke 12 ble vurdert å ha en virologisk respons ved uke 12. Pasienter som manglet HCV RNA resultater ved uke 12 har blitt ekskludert fra analysene.

b Pasienter som oppnådde virussuppresjon ved uke 12, men manglet HCV RNA resultater i slutten av oppfølingsperioden, ble vurdert å være non-respondere

I HALT-C studien ble pasienter med kronisk hepatitt C og fremskreden fibrose eller cirrhose, som var non-respondere ved tidligere behandling med interferon alfa eller pegylert interferon alfa i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling med ribavirin, behandlet med Pegasys 180 mikrog/uke og ribavirin 1000/1200 mg daglig. Pasienter med udetekterbar HCV RNA etter 20 ukers behandling, fortsatte kombinasjonsbehandlingen med Pegasys og ribavirin i totalt 48 uker og ble deretter fulgt opp i 24 uker etter avsluttet behandling. Sannsynligheten for vedvarende virologisk respons varierte, avhengig av tidligere behandlingsregime; se tabell 20.

Tabell 20: Vedvarende virologisk respons i HALT-C studien ved tidligere behandlingsregimer hos non-responder-populasjon

Tidligere behandling	Pegasys 180 mikrog & ribavirin 1000/1200 mg 48 uker
Interferon	27 % (70/255)
Pegylert interferon	34 % (13/38)
Interferon pluss ribavirin	13 % (90/692)
Pegylert interferon pluss ribavirin	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfiserte pasienter

Den virologiske responsen hos pasienter behandlet med Pegasys monoterapi og med Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling i henhold til genotype og virustall før behandling for HIV-HCV koinfiserte pasienter er oppsummert under i tabell 21.

Tabell 21. Vedvarende virologisk respons i henhold til genotype og virustall før behandling etter kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin hos HIV-HCV koinfiserte pasienter.

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

Lavt virustall = ≤ 800.000 IE/ml, høyt virustall = > 800.000 IE/ml

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg versus Interferon alfa-2a 3 mill IE ribavirin 800 mg: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 5,40 (3,42 til 8,54), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$.

*Pegasys 180 mikrogram & ribavirin 800 mg versus Pegasys 180 mikrogram: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 2,89 (1,93 til 4,32), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$.

*Interferon alfa-2a 3 mill IE & ribavirin 800 mg versus Pegasys 180 mikrogram: Odds ratio (95% konfidensintervall) = 0,53 (0,33 til 0,85), p-verdi (stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$.

En senere studie (NV18209), med pasienter ko-infisert med HCV genotype 1 og HIV, sammenlignet behandling av Pegasys 180 mikrog/uke med enten ribavirin 800 mg eller 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) daglig i 48 uker. Studien hadde ikke styrke til å vurdere effektparametre. Sikkerhetsprofilen for begge ribaviringrubbene var i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for Pegasys pluss ribavirin kombinasjonsbehandling og antyder ingen relevante forskjeller, med unntak av en svak økning av anemi i ribavirin høydose-armen.

HCV pasienter med normal ALAT

I studie NR16071, ble HCV pasienter med normale ALAT-verdier randomisert til Pegasys 180 mikrogram/uke og ribavirin 800 milligram/dag i 24 uker eller 48 uker etterfulgt av en 24 ukers behandlingsfri periode, eller ingen behandling i 72 uker. Vedvarende virologisk respons (SVR) i behandlingsgruppene i denne studien tilsvarer resultatet fra de sammenlignbare behandlingsgruppene i studie NV15942.

Kronisk hepatitt B

Studien YV25718 ble utført hos tidligere ubehandlede (behandlingsnaive) pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år (51 % < 12 år) med HBeAg-positiv CHB og ALAT > ULN, men < 10 x ULN i to blodprøver målt ved ≥ 14 dagers intervall i løpet av 6 måneder før den første dosen av studielegemiddel. Pasienter med cirrhose var ikke inkludert i studien. Totalt 151 pasienter uten fremskreden fibrose ble randomisert 2:1 til henholdsvis Pegasys (gruppe A, n = 101) eller ubehandlet kontroll (gruppe B, n = 50). Pasienter med fremskreden fibrose ble behandlet med Pegasys (gruppe C, n = 10). Pasienter i gruppe A og C (n = 111) ble behandlet med Pegasys én gang i uken i 48 uker i henhold til kroppsoverflatekategorier, mens pasienter i gruppe B ble observert i 48 uker (hovedobservasjonsperioden). Pasientene i gruppe B kunne velge å bytte til behandling med Pegasys etter uke 48 i hovedobservasjonsperioden. Alle pasienter ble fulgt opp i 24 uker etter behandling (gruppe A og C) eller etter hovedobservasjonsperioden (gruppe B). Etter oppfølgingstimen i uke 24, gikk pasienter fra gruppe A, B og C over i en langsiktig oppfølgingsperiode (som varte i 5 år etter behandlingsslutt). Responsratene i gruppe A og B etter 24 ukers oppfølging er vist i tabell 22. Effekterespons på behandling med Pegasys hos gruppe C var tilsvarende den som ble sett hos gruppe A. Effekten for pediatriske pasienter, er ikke klarlagt hos HBV genotyper, unntatt genotype A-D.

Tabell 22: Serologisk, virologisk og biokjemisk respons hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B

	Gruppe A (Pegasys-behandling) (N = 101)	Gruppe B** Ubehandlet (N = 50)	Odds Ratio (95% KI)	p-verdi
HBeAg-serokonversjon	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20 000 IE/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2000 IE/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT-normalisering	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-serokonversjon	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Tap av HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

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

** Pasienter som byttet til Pegasys-behandling etter hovedobservasjonsperioden og før oppfølging i uke 24 ble telt som non-respondere.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, stratifisert etter genotype (A vs. non-A) og baseline ALAT (< 5 x ULN og $\geq$ 5 x ULN)

² Fisher's Exact Test

Respons hastigheten for HBeAg-serokonversjon var lavere hos pasienter med HBV genotype D, også hos pasienter med ingen til minimal økning i ALAT nivå ved baseline (se tabell 23).

Tabell 23: HBeAg-serokonversjonsrater (%) ved HBV genotype og baseline ALAT nivåer

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

* Subgruppe av pasienter med genotype D hadde en høyere proporsjon med baseline ALAT < 1.5x ULN (13/31) sammenlignet med andre genotype grupper (16/70).

** Pasienter som byttet til Pegasys etter den primære observasjonsperiode og før 24 ukers oppfølgingsperiode ble regnet som ikke-respondere.

Forsøksanalyser, basert på begrensede data, viste at pediatrike pasienter med større nedgang i HBV-DNA i behandlingsuke 12, hadde større sannsynlighet for å oppnå HBeAg serokonversjon ved oppfølgingen i uke 24 (tabell 24).

Tabell 24: HBeAg-serokonversjonsrater (%) ved HBV-DNA nedgang fra baseline til uke 12 i Pegasys behandling hos pediatrike pasienter

HBsAg-behandling hos perinatisk pasienter				
	HBeAg serokonversjons- rater	Ved HBV-DNA (IE/ml) nedgang fra baseline til uke 12		
		<1 log ₁₀ nedgang	1 - <2 log ₁₀ nedgang	≥2 log ₁₀ nedgang
Alle genotyper (n=101)				
Responder	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotype-A (n=9)				
Responder	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotype-B (n=21)				
Responder	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotype-C (n=34)				
Responder	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotype-D (n=31)				
Responder	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronisk hepatitt C

I den utprøversponsede CHIPS studien (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), ble 65 barn og ungdom (6-18 år) med kronisk HCV-infeksjon behandlet med Pegasys 100 mikrog/m² subkutant en gang ukentlig og ribavirin 15 mg/kg/dag i 24 uker (genotype 2 og 3) eller i 48 uker (alle andre genotyper). Preliminære og begrensede sikkerhetsdata viser ingen tydelige avvik fra den kjente sikkerhetsprofilen for denne kombinasjonen hos voksne med kronisk HCV-infeksjon, men viktigst, potensiell vekstpåvirkning er ikke rapportert. Effekteresultater var tilsvarende som hos voksne.

I NV17424 (PEDS-C) studien, ble tidligere ubehandlede pediatriske pasienter i alderen 5 til 17 år (55 % < 12 år) med kompensert CHC og detekterbar HCV RNA behandlet med Pegasys 180 mikrog x kroppsoverflateareal (BSA)/ 1,73 m² en gang ukentlig i 48 uker med eller uten ribavirin 15 mg/kg/dag. Alle pasientene ble fulgt opp i 24 uker etter avsluttet behandling. Totalt fikk 55 pasienter initiell kombinasjonsbehandling med Pegasys pluss ribavirin, og derav var 51 % hunkjønn, 82 % var kaukasiere og 82 % var infisert med HCV genotype 1. Effekteresultatene for studien med disse pasientene er oppsummert i tabell 25.

Tabell 25: Vedvarende virologisk respons i NV17424 studien

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

*Resultater indikerer udetekterbar HCV-RNA definert som HCV RNA mindre enn 50 IE/ml ved 24 uker etter avsluttet behandling, ved bruk av AMPLICOR HCV test v2.

**Planlagt behandlingsvarighet var 48 uker uansett genotype

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkeltinjeksjon med 180 mikrogram Pegasys subkutant til friske personer, er serumkonsentrasjonen av peginterferon alfa-2a målbar innen 3-6 timer. Innen 24 timer er omtrent 80 % av maksimalkonsentrasjonen nådd. Absorpsjon av Pegasys er forsinket, og maksimal serumkonsentrasjon nåes 72-96 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er 84 % og lik den man ser for interferon alfa-2a.

Distribusjon

Peginterferon alfa-2a påvises hovedsakelig i blod og i ekstracellulærvæske, noe som illustreres av distribusjonsvolumet, som ved steady-state (V_d) etter intravenøs injeksjon hos mennesker, er 6 til 14 liter. Studier hos rotter av massebalanse, vevsdistribusjon og autoradioluminografi av hele kroppen, viste distribusjon av peginterferon alfa-2a til lever, nyrer og benmarg i tillegg til høy konsentrasjon i blodet.

Biotransformasjon

Metabolismen av Pegasys er ikke fullstendig kartlagt, men studier hos rotter antyder at nyrene er hovedorgan for utskillelse av radiomerket materiale.

Eliminasjon

Hos mennesker er systemisk clearance av peginterferon alfa-2a omtrent 100 ganger lavere enn clearance av det naturlige forekommende interferon alfa-2a. Etter intravenøs injeksjon er terminal halveringstid for peginterferon alfa-2a hos friske personer ca 60-80 timer, mens halveringstid for standard interferon er 3-4 timer. Terminal halveringstid etter subkutan injeksjon i pasienter er lenger med et gjennomsnitt på 160 timer (84 til 353 timer). Terminal halveringstid vil ikke bare reflektere stoffets eliminasjonsfase, men også reflektere Pegasys' forlengede absorpsjonsfase.

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske personer og pasienter med kronisk hepatitt B eller C, øker eksponeringen proporsjonalt med Pegasysdosen etter dosering 1 gang ukentlig.

Hos pasienter med CHB eller CHC øker serumkonsentrasjonene av peginterferon alfa-2a 2-3 ganger etter 6-8 uker med dosering 1 gang ukentlig, i forhold til konsentrasjoner målt etter enkeltdoser. Det skjer ingen videre konsentrasjonsøkning etter 8 uker med dosering 1 gang ukentlig. Forholdet mellom maksimums- og minimumskonsentrasjon etter 48 ukers behandling er 1,5-2. Serumkonsentrasjonen av peginterferon alfa-2a holder seg i en hel uke (168 timer).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En klinisk studie evaluerte 50 pasienter med kronisk hepatitt C og enten moderat (kreatininclearance på 30 til 50 ml/min) eller alvorlig (kreatininclearance på mindre enn 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, eller med terminal nyresvikt (ESRD) som krevde kronisk hemodialyse. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, som fikk 180 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, viste liknende plasmaeksponeringer for peginterferon alfa-2a som pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som fikk 180 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, viste en 60 % høyere eksponering for peginterferon alfa-2a enn pasienter med normal nyrefunksjon. Derfor er en redusert dose på 135 mikrogram Pegasys én gang ukentlig anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos 13 pasienter med terminal nyresvikt som krevde kronisk hemodialyse, resulterte administrasjon av 135 mikrogram Pegasys én gang ukentlig, i en 34 % lavere eksponering for peginterferon alfa-2a enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Imidlertid har flere uavhengige studier vist at dosen på 135 mikrogram er sikker, effektiv og godt tolerert hos pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Kjønn

Etter enkeltinjeksjoner av Pegasys subkutant var farmakokinetikken sammenliknbar hos friske menn og kvinner.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til Pegasys er karakterisert hos pediatriske pasienter med kroniske hepatitt B (YV25718), så vel hos pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C (NR16141), ved bruk av populasjonsfarmakokinetikk. I begge studiene var tilsynelatende clearance og tilsynelatende distribusjonsvolum for Pegasys relatert lineært til kroppsstørrelse dvs. enten kroppsoverflateareal (NR16141) eller kroppsvekt (YV25718).

Totalt 31 pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år med kroniske hepatitt B fra YV25718-studien deltok i den farmakokinetiske understudien og fikk Pegasys i henhold til et doseringsregime basert på kroppsoverflatearealkategori. Basert på den farmakokinetiske populasjonsmodellen, var gjennomsnittlig eksponering (AUC) under doseringsintervallet for hver kroppsoverflatearealkategori tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 180 mikrogram dosering.

Fra NR16141 studien fikk 14 barn i alderen 2 til 8 år med kronisk hepatitt C Pegasys i en dose med: 180 mikrogram x barnets kroppsoverflateareal (BSA) x $1,73\text{m}^2$. Den farmakokinetiske modellen utviklet fra denne studien viser en lineær påvirkning av kroppsoverflatearealet på tilsynelatende clearance av legemidlet i undersøkt aldersbredde. Jo lavere kroppsoverflateareal, desto lavere clearance av legemidlet og desto høyere følgende eksponering. Gjennomsnittlig eksponering (AUC) under dosingsintervallet er beregnet å være 25 % til 70 % høyere enn det som er observert hos voksne som får 180 mikrogram fast dosering.

Eldre

Hos personer over 62 år var absorpsjonen forsinket etter en enkeltinjeksjon av 180 mikrogram Pegasys subkutan, men fremdeles sammenliknbar med absorpsjonen hos unge, friske personer ($t_{\max}$ ved 115 timer vs 82 timer, eldre enn 62 år vs yngre). AUC var noe større (1663 vs 1295 ng*t/ml), men maksimalkonsentrasjonene (9,1 vs 10,3 ng/ml) var tilnærmet de samme hos personer over 62 år. Basert på legemiddeleksponering, farmakodynamisk respons og tolerabilitet, er det ikke nødvendig med lavere dose hos geriatrike pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pegasys' farmakokinetikk var lik hos friske personer og hos pasienter med hepatitt B eller C. Sammenliknbare profiler for eksponering og farmakokinetikk ble sett hos pasienter med cirrhose (Child Pugh Grad A) og pasienter uten cirrhose.

Administrasjonssted

Subkutan administrasjon av Pegasys bør begrenses til abdomen og lår, da absorpsjonsgraden basert på AUC var ca. 20 % til 30 % høyere ved injeksjon i abdomen og lår. Eksponering av Pegasys var nedsatt i studier hvor Pegasys ble gitt i armen sammenliknet med administrasjon i abdomen og lår.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksisitetstudier med Pegasys ble begrenset på grunn av artsspesifisitet ovenfor interferoner. Akutte og kroniske toksisitetstudier har blitt utført hos cynomolgusaper og funnene hos dyr som hadde fått peginterferon alfa-2a var tilsvarende som funn etter interferon alfa-2a.

Reproduksjonstoksitetstudier har ikke blitt utført med Pegasys. Som for andre alfa-interferoner ble forlengelse av menstruasjonssyklus sett etter administrasjon av peginterferon alfa-2a til hunnaper. Behandling med interferon alfa-2a resulterte i en statistisk signifikant økning i abortfrekvens hos rhesusaper. Selv om ingen teratogene effekter ble sett i avkom født ved termin, kan teratogene effekter hos mennesker ikke utelukkes.

Pegasys pluss ribavirin

Når Pegasys ble gitt sammen med ribavirin til aper, ga ikke denne kombinasjonen andre effekter enn de som tidligere var sett med hver substans alene. Den største behandlingsrelaterte endringen var reversibel lett til moderat anemi, hvis alvorlighet var større enn anemi fremkalt av en av de aktive substansene alene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Polysorbat 80
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddiksyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
3 år.

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
4 år.

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Må ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte (silikonisert Type I glass) med stempel og hette (butylgummi laminert med fluororesin på siden mot produktet) med en kanyler.

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende doser på 90 mikrog, 65 mikrog, 45 mikrog, 30 mikrog, 20 mikrog og 10 mikrog. Finnes i pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte.

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende doser på 135 mikrog, 90 mikrog og 45 mikrog. Finnes i pakninger med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende doser på 180 mikrog, 135 mikrog og 90 mikrog. Finnes i pakninger med 1, 4 eller en multipakning med 12 (2 pakker med 6) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Oppløsningen til injeksjon er kun til engangs bruk. Oppløsningen bør inspiseres visuelt for synlige partikler og misfarging før administrering/bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/02/221/005

EU/1/02/221/006

EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2002

Dato for siste fornyelse: 21. juni 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 1 x 180 mikrog HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 1 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
1 hetteglass
180 mikrogram/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/221/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

pegasys 180 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 4 x 180 mikrog HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 1 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
4 hetteglass
180 mikrogram/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 180 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

180 mikrog HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Pegasys 180 mikrog injeksjonsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

180 mikrog/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 1 x 90 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 90 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
90 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 90 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

90 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Pegasys 90 mikrog injeksjonsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

90 mikrog/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 1 x 135 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevare den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 135 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 4 x 135 mikrog FERDIGFYLTE SPRØYTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
4 ferdigfylte sprøyter + 4 kanyler
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 135 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG - 6 x 135 mikrog FERDIGFYLTE SPRØYTER (UTEN BLUE BOX) -
Samlepakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
6 ferdigfylte sprøyter + 6 kanyler
135 mikrogram/0,5 ml
Innhold i en samlepakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Må ikke fryses

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/221/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

pegasys 135 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG -12 x 135 mikrog FERDIGFYLTE SPRØYTER (MED BLUE BOX) -
Samlepakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 135 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
Samlepakning: 12 (2 pakninger á 6) ferdigfylte sprøyter + 12 kanyler
135 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/221/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

pegasys 135 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

135 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pegasys 135 mikrog injeksjonsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

135 mikrog/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – 1 x 180 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 180 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG – 4 x 180 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
4 ferdigfylte sprøyter + 4 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/221/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

pegasys 180 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTTERKARTONG – 6 x 180 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE (UTEN BLUE BOX) -
Samlepakning**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
4 ferdigfylte sprøyter + 4 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml
Innhold i en samlepakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/221/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

pegasys 180 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG – 12 x 180 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE (MED BLUE BOX) –
Samlepakning**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pegasy 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol (se pakningsvedlegget for mer informasjon), natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
Samlepakning: 12 (2 pakninger á 6) ferdigfylte sprøyter + 12 kanyler
180 mikrogram/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/02/221/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

pegasys 180 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

180 mikrog FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pegasys 180 mikrog injeksjonsvæske
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

180 mikrog/0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning peginterferon alfa-2a

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pegasys er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pegasys
3. Hvordan du bruker Pegasys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pegasys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pegasys er og hva det brukes mot

Pegasys inneholder virkestoffet peginterferon alfa-2a, som er et langtidsvirkende interferon. Interferon er et protein som hjelper kroppens immunsystem i forsvaret mot infeksjoner og alvorlige sykdommer. Pegasys brukes til å behandle kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C hos voksne. Det brukes også til å behandle kronisk hepatitt B hos barn og ungdom i alderen 3 år og eldre, og kronisk hepatitt C hos barn og ungdom i alderen 5 år og eldre, som ikke har blitt behandlet tidligere. Både kronisk hepatitt B og C er virusinfeksjoner i leveren.

Kronisk hepatitt B: Pegasys brukes vanligvis alene.

Kronisk hepatitt C: Pegasys brukes i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C.

Se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

2. Hva du må vite før du bruker Pegasys

Bruk ikke Pegasys

- dersom du er allergisk overfor peginterferon alfa-2a, andre interferoner eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i punkt 6).
- hvis du noen gang har hatt hjerteinfarkt eller har blitt innlagt på sykehus for alvorlige brystmerter i de siste seks måneder.
- hvis du har, såkalt autoimmun hepatitt.
- hvis du har alvorlig leversykdom og leveren din ikke fungerer ordentlig (f.eks. hvis huden din er blitt gul).
- hvis pasienten er under 3 år gammel.
- hvis pasienten er et barn som noen gang har hatt en alvorlig psykisk lidelse, slik som alvorlig depresjon eller tanker om å begå selvmord.
- hvis du er infisert med både hepatitt C virus og humant immunsviktvirus, og leveren ikke fungerer ordentlig (f.eks. hvis huden din er blitt gul).
- hvis du behandles med telbivudin, et legemiddel mot hepatitt B infeksjon (se "Andre legemidler og Pegasys").

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, eller apotek eller sykepleier før du bruker Pegasys

- hvis du har hatt en alvorlig psykisk lidelse.
- hvis du noen gang har hatt depresjon eller symptomer forbundet med depresjon (f.eks. tristhetsfølelse, motløshet og lignende).
- hvis du er voksen og har eller har hatt en historie med rusmisbruk (f.eks. alkohol eller narkotika).
- hvis du har psoriasis, kan dette forverres under behandling med Pegasys.
- hvis du har annen leversykdom, i tillegg til hepatitt B eller C.
- hvis du har diabetes eller høyt blodtrykk, kan legen be deg om å få foretatt en øyeundersøkelse
- hvis du har skjoldbruskkjertelsykdom som ikke er godt kontrollert med medisiner.
- hvis du noen gang har hatt anemi.
- hvis du har hatt en organtransplantasjon (lever eller nyre) eller har planer om det i nær fremtid.
- hvis du er samtidig infisert med HIV og behandlet med legemidler mot HIV.
- hvis du har avsluttet tidligere behandling av hepatitt C på grunn av anemi eller lave blodcelleverdier.

Snakk med lege, eller apotek eller sykepleier når du bruker Pegasys

- hvis du utvikler symptomer forbundet med depresjon (f.eks. følelse av tristhet, motløshet osv.) (se punkt 4).
- hvis du merker synsendringer.
- hvis du utvikler symptomer på forkjølelse eller andre luftveisinfectionsjoner (som hoste, feber eller har vanskeligheter med å puste).
- hvis du tror du holder på å få en infeksjon (som lungebetennelse). Når du får Pegasys kan du forbigående ha en større risiko for å få en infeksjon.
- ta øyeblikkelig kontakt med legen hvis du utvikler tegn på blødninger eller uvanlige blåmerker.
- ta øyeblikkelig kontakt med lege hvis du utvikler tegn på alvorlig allergisk reaksjon (som vanskeligheter med å puste, hvesing eller at du hiver etter pusten).
- hvis du har blitt fortalt at du har Vogt-Koyanagi-Harada syndrom eller har en kombinasjon av nakkestivhet, hodepine, mister fargen i hud eller hår, øyeforstyrrelser (som uklart syn) og/eller problemer med hørselen (som ringing i ørene).

Legen din vil ta regelmessige blodprøver under behandlingen, for å undersøke om dine hvite blodceller (celler som bekjemper infeksjon), røde blodceller (celler som frakter oksygen), blodplater (celler som stopper blødning), leverfunksjon, glukose (blodsukknivå) eller andre laboratorieverdier endres.

Sykdommer i tenner og tannkjøtt, som kan føre til at man mister tenner, har vært rapportert hos pasienter som fikk Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet ha en skadelig effekt på tenner og slimhinner i munnen under langtidsbehandling med Pegasys og ribavirin i kombinasjon. Du bør pusse tennene nøye 2 ganger om dagen og ha jevnlig undersøkelser hos tannlege. I tillegg kan noen pasienter kaste opp. Hvis du opplever dette, må du skylle munnen nøye etterpå.

Barn og ungdom

Bruk av Pegasys er begrenset til barn og ungdom med kronisk hepatitt C i alderen 5 år og eldre, eller barn og ungdom med kronisk hepatitt B i alderen 3 år og eldre. Pegasys må ikke gis til barn under 3 år fordi det inneholder benzyllalkohol og kan forårsake toksiske reaksjoner og allergiske reaksjoner hos disse barna.

- **Dersom ditt barn har eller tidligere har hatt en psykiatrisk lidelse, snakk med legen, som vil kontrollere ditt barn for tegn eller symptomer på depresjon (se punkt 4).**
- **Ved bruk av Pegasys, kan barnet ditt ha en mer langsom vekst og utvikling (se punkt 4).**

Andre legemidler og Pegasys

Bruk ikke Pegasys hvis du tar telbivudin (se ”Bruk ikke Pegasys”) fordi kombinasjonen av disse legemidlene kan øke risikoen for å utvikle perifer nevropati (nummenhet, kribling, og/eller brennende fornemmelse i armene og/eller beina). Derfor skal ikke Pegasys og telbivudin brukes samtidig. Informer legen eller apoteket hvis du blir behandlet med telbivudin. Informer legen hvis du bruker legemidler mot astma, da dosen av astmamedisinen eventuelt må endres.

Pasienter som også har HIV-infeksjon: Informer legen din om du tar anti-HIV medisin. Melkesyre-acidose og redusert leverfunksjon er bivirkninger som forekommer i forbindelse med “Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART), en behandling for HIV. Hvis du får HAART, kan Pegasys og ribavirin i tillegg øke risikoen for melkesyre-acidose og leversvikt. Legen din vil følge deg opp for symptomer på dette. Pasienter som får zidovudin i kombinasjon med ribavirin og alfa interferoner har en økt risiko for å utvikle anemi. Pasienter som får azatioprin i kombinasjon med ribavirin og peginteron har en økt risiko for å utvikle alvorlig blodsykdom. Du bør også lese pakningsvedlegget for ribavirin.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Når Pegasys brukes i kombinasjon med ribavirin, må både mannlige og kvinnelige pasienter ta spesielle forsiktighetsregler med hensyn til deres seksuelle aktivitet dersom det foreligger den minste mulighet for graviditet. Dette fordi ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn:

- dersom du er **kvinne** og kan bli gravid, og bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin, må du ha en negativ graviditetstest før behandlingen starter, hver måned under behandlingen og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under hele behandlingsperioden og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette kan du snakke med legen din om.
- dersom du er **mann** og bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin må du ikke ha sex med en gravid kvinne uten å bruke kondom. Dette vil redusere sjansen for at ribavirin blir etterlatt i kvinnens kropp. Dersom din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men kan bli gravid, må hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller partneren din må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under hele behandlingsperioden og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette kan du snakke med legen din om.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel. Det er ukjent om dette legemidlet finnes igjen i brystmelk hos mennesker. Du må derfor ikke amme ditt barn mens du bruker Pegasys. Ved kombinasjonsbehandling med ribavirin, les tilsvarende informasjon (pakningsvedlegget) for legemidlene som inneholder ribavirin.

Se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg døsig, søvnig eller forvirret ved bruk av Pegasys.

Benzylalkohol

Pegasys inneholder 10 mg benzylalkohol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 10 mg/ml.

Benzylalkohol kan forårsake toksiske og allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer (kalt «gasping syndrome») hos små barn. Pegasys må ikke gis til for tidlig fødte spedbarn, nyfødte eller barn opp til 3 år.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har en lever- eller nyresykdom. Dette er fordi store mengder benzylalkohol kan lagres i kroppen din og kan forårsake bivirkninger (kalt "metabolsk acidose").

Natrium

Pegasys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Pegasys

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Dosering av Pegasys

Din lege har beregnet nøyaktig hvilken dosering av Pegasys som er riktig i ditt tilfelle, og legen din vil fortelle deg hvor ofte det skal tas. Hvis nødvendig, vil legen justere doseringen underveis i behandlingen. Ta ikke mer enn foreskrevet dose.

Pegasys brukes alene bare hvis du av en eller annen årsak ikke kan ta ribavirin.

Pegasys gitt alene eller i kombinasjon med ribavirin gis vanligvis med en dose på 180 mikrogram en gang ukentlig.

Varigheten av kombinasjonsbehandlingen varierer fra 4 til 18 måneder avhengig av hvilken type virus du er infisert med, reaksjon på behandlingen og om du har blitt behandlet tidligere. Avklar dette med legen din og følg den anbefalte behandlingsvarigheten.

Pegasys injeksjon gis vanligvis ved sengetid.

Bruk hos barn og ungdom

Legen har beregnet en nøyaktig dose av Pegasys for ditt barn, og legen vil fortelle hvor ofte det skal tas. Den vanlige dosen Pegasys er basert på barnets høyde og vekt. Hvis nødvendig, kan dosen justeres underveis i behandlingen. Det anbefales at Pegasys ferdigfylte sprøyter brukes til barn og ungdom, fordi de er egnet til dosejusteringer. Ta ikke mer enn foreskrevet dose.

Varigheten av kombinasjonsbehandling hos barn med kronisk hepatitt C varierer fra 6 til 12 måneder avhengig av virustypen barnet er infisert med og barnets respons på behandling. Ved kronisk hepatitt B, er varigheten av behandling med Pegasys 48 uker. Sjekk med legen og følg anbefalt behandlingsvarighet. Pegasys injeksjon tas vanligvis ved sengetid.

Pegasys er beregnet for subkutan bruk (under huden). Med dette menes at Pegasys skal injiseres med en kort kanyle inn i underhuds fett, i mage eller lår. Hvis du skal injisere legemidlet selv, vil du få instruksjon i riktig injeksjonsteknikk. Detaljert anvisning er gitt i slutten av dette pakningsvedlegget (se "Hvordan injisere Pegasys")

Pegasys skal brukes i nøyaktig så stor mengde og i så lang tid som legen har bestemt og foreskrevet. Hvis du mener at virkningen av Pegasys er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin ved kronisk hepatitt C

Hvis du får kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin, følg doseringsanvisningen som er anbefalt av legen din.

Kombinasjonsbehandling med andre legemidler ved kronisk hepatitt C

Hvis du får kombinasjonsbehandling med Pegasys, følg doseringsanvisningen som er anbefalt av legen din og se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Dersom du tar for mye av Pegasys

Kontakt lege eller apotek snarest mulig.

Dersom du har glemt å ta Pegasys

Hvis du innen 1 eller 2 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du sette injeksjonen så snart som mulig. Sett den neste injeksjonen på den dagen det var planlagt.

Hvis du innen 3 til 5 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du sette injeksjonen så snart som mulig. Sett de neste injeksjonene med 5 dagers mellomrom til du er tilbake på den opprinnelige ukedagen for injeksjonen.

Som et eksempel: Du injiserer vanligvis Pegasys på mandager. Du husker på fredag at du glemte å sette injeksjonen sist mandag (4 dager senere). Du skal da injisere din ordinære dose med en gang på fredag og sette neste injeksjon på onsdag (5 dager etter dosen på fredag). Din neste injeksjon vil bli på mandag, 5 dager etter onsdagsinjeksjonen. Du er nå tilbake på den opprinnelige ukedag og bør fortsette med injeksjoner hver mandag.

Hvis du innen 6 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du vente til neste dag, som er din vanlige injeksjonsdag, før du setter injeksjonen. Kontakt legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å finne ut hva du skal gjøre når du har glemt en dose Pegasys.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen blir deprimerte når de bruker Pegasys alene eller i kombinasjon med ribavirin, og i enkelte tilfeller har noen pasienter hatt selvmordstanker eller aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre sånn som tanker om å true andre på livet). Noen pasienter har begått selvmord. Du må søke øyeblikkelig hjelp hvis du oppdager at du blir deprimert eller har selvmordstanker eller endrer adferden din. Du bør kanskje vurdere å be et familiemedlem eller en nær venn hjelpe deg med å fange opp signaler på depresjon eller endret adferd.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

Noen barn og ungdommer som ble behandlet med Pegasys mot kronisk hepatitt B i 48 uker vokste ikke eller gikk ikke opp i vekt så mye som forventet for alderen. Det er ennå ikke kjent om de vil nå sin forventede høyde og vekt etter avsluttet behandling.

Ved opptil ett års behandling med Pegasys i kombinasjon med ribavirin, var det noen barn og ungdom med kronisk hepatitt C som ikke vokste eller økte så mye i vekt som forventet. Selv om de fleste barn nådde sin forventede høyde innen to år etter avsluttet behandling, og de fleste resterende innen seks år etter avsluttet behandling, er det fortsatt mulig at Pegasys kan påvirke endelig høyde som voksen.

Hvis du merker noen av følgende bivirkninger, må du straks ta kontakt med lege: Sterke brystmerter, vedvarende hoste, uregelmessig hjerterytme, pustevansker, forvirring, depresjon, sterke magesmerter, blod i avføring (eller svart, tjæreaktig avføring), kraftig neseblødning, feber eller frysninger, synsproblemer. Disse bivirkningene er alvorlige, og du kan ha behov for øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) er:

Stoffskiftebetingede sykdommer: Tap av appetitt.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Føle seg depriment (føle seg trist, dårlig selvfølelse eller føle seg håpløs), angst, ikke evne til å sove, hodepine, vanskeligheter med konsentrasjon og svimmelhet.

Sykdommer i luftveiene: Hoste, kortpustethet.

Fordøyelsessykdommer: Diaré, kvalme, mavesmerter.

Hudsykdommer: Tap av hår, og hudreaksjoner (inkludert kløe, dermatitt og tørr hud).

Sykdommer i muskler og skjelett: Smerter i ledd og muskler.

Generelle lidelser: Feber, svakhet, trøtthet, skjelving, frysning, smerte, irritasjon ved injeksjonsstedet og irritabilitet (bli fort opprørt).

Vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

Infeksjoner: Infeksjoner forårsaket av sopp, virus eller bakterier. Øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, soppinfeksjon i munn og herpes (en vanlig tilbakevendende virusinfeksjon som påvirker lepper, munn).

Sykdommer i blod: Lavt platetall (påvirker koaguleringssevnen), anemi (lavt antall røde blodceller) og hovne lymfekjertler.

Hormonelle sykdommer: Overaktiv og underaktiv skjoldbruskkjertel.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Endringer i humør/følelser, aggresjon, nervøshet, nedsatt seksuallyst, dårlig hukommelse, besvimelse, nedsatt muskelstyrke, migrene, nummenhet, kribling, brennefølelse, skjelving, endret smakssans, mareritt, søvnighet.

Øyesykdommer: Tåkesyn, smerter i øyet, øyebetennelse og tørre øyne.

Sykdommer i øre: Øresmerter.

Hjerte- og karsykdommer: Raske hjerteslag, pulsering av hjerterytmen, oppsvulming av ekstremitetene, rødme.

Sykdommer i luftveiene: Kortpustethet ved aktivitet, neseblødninger, nese- og halsbetennelse, infeksjoner i nese og bihuler (luftfylte rom i beinet i hode og ansikt), rennende nese, sår hals.

Fordøyelsessykdommer: Oppkast, fordøyelsesvansker, vanskeligheter med å svelge, munnsår, blødende tannkjøtt, betennelse i tunge og munn, flatulens (overskuddsmengde av luft eller gasser), munntørrehet og vekttap.

Hudsykdommer: Utslett, økt svette, psoriasis, elveblest, eksem, følsom for sollys, nattesvette.

Sykdommer i muskler og skjelett: Ryggsmerter, leddbetennelse, muskelsvakhet, beinsmerter, nakkesmerter, muskelsmerter, muskelkramper.

Lidelser i kjønnsorganer: Impotens (manglende evne til å holde ereksjon).

Generelle lidelser: Brystmerter, influensalignende sykdom, utmattelse (ikke føle seg vel), døsighet, hetetokter, tørste.

Mindre vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

Infeksjoner: Lungeinfeksjon, hudinfeksjoner.

Godartede og ondartede svulster: Leversvulst.

Forstyrrelser i immunsystemet: Sarkoidose (områder med betent vev omkring i kroppen), betennelse i skjoldbruskkjertelen.

Hormonelle sykdommer: Diabetes (høyt blodsukker).

Stoffskiftebetingede sykdommer: Dehydrering (uttørring).

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Selvmordstanker, hallusinasjoner, perifer neuropati (nervesykdom som påvirker ekstremitetene).

Øyesykdommer: Blødninger i netthinnen (baksiden av øyet).

Sykdommer i øre: Tap av hørsel.

Hjerte – og karsykdommer: Høyt blodtrykk.

Sykdommer i luftveiene: Gispning.

Fordøyelsessykdommer: Gastrointestinal blødning.

Lever sykdommer: Redusert leverfunksjon.

Sjeldne bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

Infeksjoner: Infeksjon i hjertet, infeksjon i ytre øre.

Sykdommer i blod: Alvorlig reduksjon av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater.

Forstyrrelser i immunsystemet: Alvorlig allergisk reaksjon, systemisk lupus erythematosus (en sykdom der kroppen angriper sine egne celler), leddgikt (en autoimmun sykdom).

Hormonelle sykdommer: Diabetisk ketoacidose, en komplikasjon av ukontrollert diabetes.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Selvmord, psykotiske lidelser (alvorlige personlighetsforstyrrelser og nedsettelse av normal sosial funksjon), koma (en dyp forlenget bevisstløshet), krampes, ansiktsslammelse (svakheter i ansiktsmuskler).

Øyesykdommer: Betennelse og skade på synsnerven, betennelse i netthinnen, sår dannelse på hornhinnen.

Hjerte- og karsykdommer: Hjerteranfall, hjertesvikt, hjertesmerter, rask hjerterytme, rytmeforstyrrelser eller betennelse i hinnen rundt hjertet og hjertemuskelen, hjerneblødning og årebetennelse.

Sykdommer i luftveiene: Interstitiell lungebetennelse (betennelse i lungene inkludert dødsfall), blodpropper i lungene.

Fordøyelsessykdommer: Mavesår, betennelse i bukspyttkjertelen.

Lever sykdommer: Leversvikt, betennelse i gallegangene, fettlever.

Sykdommer i muskler og skjelett: Betennelse i muskler.

Nyresykdommer: Nyresvikt.

Skade eller forgiftning: Overdosering av legemidlet.

Svært sjeldne bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 pasienter):

Sykdommer i blod: Aplastisk anemi (svikt i beinmargens produksjon av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater).

Forstyrrelser i immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopen purpura (økt tendens til blåmerker, blødninger, redusert antall blodplater, anemi og ekstrem svakheter).

Øyesykdommer: Synstap.

Hudsykdommer: Toksisk epidermal nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom/ erythema multiforme (et spektrum av utslett med varierende grad av alvorlighet inkludert død som kan være assosiert med blemmer i munn, nese, øyer og andre slimhinner og de angrepne hudområdene løsner), angioødem (hoven hud og slimhinne).

Bivirkninger med ukjent hyppighet:

Sykdommer i blod: Erytroplasi (en alvorlig form for anemi der produksjonen av røde blodceller avtar eller opphører); det kan forårsake symptomer som uvanlig tretthet og mangel på energi.

Forstyrrelser i immunsystemet: Vogt Koyanagi Haradas sykdom – en sjelden sykdom kjennetegnet med tap av syn, hørsel og hudpigmentering; avstøtning av lever- og nyretransplantat.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Mani (episoder med unormalt stor oppstemthet) og bipolare lidelser (episoder med unormalt stor oppstemthet vekslende med tristhet og håpløshet); tanker om å true andre på livet, slag.

Øyesykdommer: Sjelden form for netthinneløsning med væske på netthinnen.

Hjerte- og karsykdommer: Perifer iskemi (utilstrekkelig blodtilførsel til armer og ben).

Fordøyelsessykdommer: Iskemisk kolitt (utilstrekkelig blodtilførsel til tarmene), endringer i fargen på tungen.

Sykdommer i muskler og skjelett: Alvorlig muskelskade og smerte.

Pulmonal arteriell hypertensjon: En sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Dette kan spesielt oppstå hos pasienter med risikofaktorer som HIV infeksjon eller alvorlige leverproblemer (cirrhose). Bivirkningen kan oppstå ved ulike tidspunkt under behandlingen, typisk flere måneder etter oppstart av behandling med Pegasys.

Når Pegasys brukes alene hos pasienter med hepatitt B eller C, er noen av disse bivirkningene sjeldnere.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pegasys

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at hetteglasset eller innpakning er skadet, hvis injeksjonsoppløsningen er uklar eller inneholder partikler eller har en annen farge enn fargeløs til svakt gul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pegasys

- Virkestoffet er peginterferon alfa-2a. Hvert hetteglass med 1 ml oppløsning inneholder 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Pegasys ser ut og innholdet i pakningen

Pegasys er fremstilt som en injeksjonsvæske i et hetteglass (1 ml). Det finnes i pakninger med 1 eller 4 endose hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

Tilvirker

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Hvordan injisere Pegasys

Følgende instruksjoner forklarer hvordan du bruker og injiserer Pegasys endose hetteglass til deg selv eller ditt barn. Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn. Legen din – eller hans/hennes assistent – vil vise deg hvordan du skal injisere.

Før du begynner

Vask hendene grundig før du setter i gang.

Ta frem det du trenger:

Inkludert i pakningen:

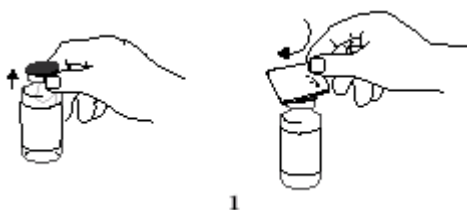
- et hetteglass med Pegasys injeksjonsvæske

Ikke inkludert i pakningen:

- en 1 ml sprøyte
- en lang kanyle (sprøytespiss) til å trekke opp Pegasys fra hetteglasset
- en kort kanyle (sprøytespiss) til injeksjon under huden (subkutan injeksjon)
- en renseserviett
- liten bandasje eller sterilt gasbind
- plaster
- en beholder for det som skal kasseres

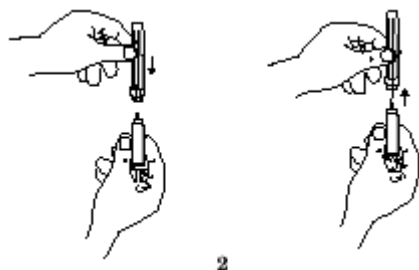
Klargjøring av Pegasys-dosen

- Fjern beskyttelseshetten fra Pegasys hetteglasset (1).



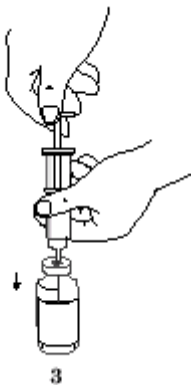
- Vask toppen av gummiproppen med en renseserviett.
Du kan spare på renseservietten og bruke den til å vaske hudområdet hvor du skal injisere Pegasys.

- Ta sprøyten ut av pakningen uten å røre tuppen på den.
- Ta den lange kanylen og sett på sprøyten (2).

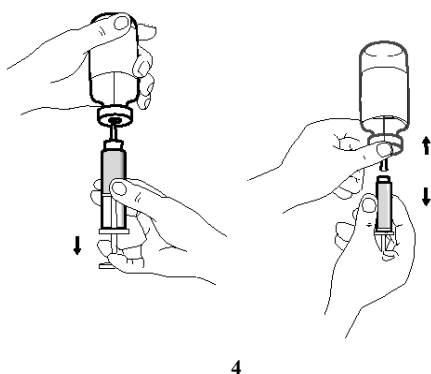


- Fjern beskyttelseshetten uten å røre kanylen, og hold den ferdigmonterte sprøyten i hånden.

- Stikk kanylen gjennom gummipropfen på Pegasys hetteglasset (3).

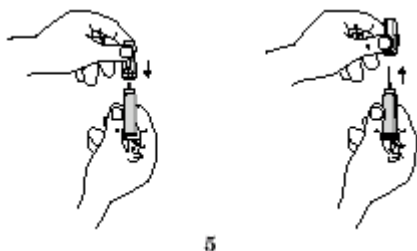


- Hold hetteglasset og sprøyten i én hånd og snu dette opp ned (4).



Pass på at kanylen hele tiden er nede i oppløsningen, når sprøyten peker oppover. Den andre hånden din kan brukes til å skyve på sprøytetemplet.

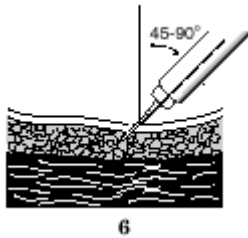
- Trekk stempelet i sprøyten langsomt ut slik at litt mer enn den foreskrevne dosen trekkes opp i sprøyten.
- Hold fortsatt sprøyten med kanylen pekende oppover i hetteglasset, samtidig som du fjerner sprøyten fra kanylen uten å røre tuppen på sprøyten. La den lange kanylen bli stående i hetteglasset.
- Sett den korte kanylen på sprøyten og fjern beskyttelseshetten (5).



- Fjern beskyttelseshetten fra sprøytespissen.
- Sjekk oppløsningen i sprøyten for luftbobler. Hvis du ser noen luftbobler, så trekk stempelet forsiktig litt bakover. For å fjerne boblene hold sprøyten med kanylen pekende oppover. Bank forsiktig på sprøyten for å få luftboblene til å stige opp. Skyv stempelet langsomt opp til riktig dose. Sett beskyttelseshetten på kanylen og legg sprøyten i horisontal stilling til den skal brukes.
- La injeksjonsoppløsningen få romtemperatur før injeksjon eller varm sprøyten mellom håndflatene.
- Inspiser injeksjonsoppløsningen nøye før du injiserer; ikke bruk den hvis injeksjonsoppløsningen er misfarget eller inneholder partikler. Du er nå klar til å injisere dosen.

Injisering

- Velg injeksjonssted på magen eller låret (unntatt navlen eller livlinjen). Bytt injeksjonssted hver gang.
- Vask og desinfiser injeksjonsstedet med en renseserviett.
- Vent til huden er tørr.
- Fjern beskyttelseshetten på kanylen.
- Klem sammen en hudfold med den ene hånden. Hold sprøyten med den andre hånden, på samme måte som du ville holde en blyant.
- Sett kanylen helt inn i hudfolden med en vinkel på 45° til 90° (6).



- Injiser oppløsningen ved å trykke stempelet forsiktig inn.
- Trekk kanylen rett ut av huden.
- Hvis nødvendig, trykk på injeksjonsstedet med sterilt gasbind i noen sekunder.

Massér ikke injeksjonsstedet. Dekk til med plaster hvis det oppstår blødning.

Håndtering av brukt injeksjonsmateriale

Sprøyten, kanylen og alt injeksjonsmateriale er til engangsbruk og må kastes etter bruk. Sprøyte og kanyler må kastes i en lukket beholder. Spør legen din, sykehuset eller apoteket om egnet beholder.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
peginterferon alfa-2a

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pegasys er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pegasys
3. Hvordan du bruker Pegasys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pegasys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pegasys er og hva det brukes mot

Pegasys inneholder virkestoffet peginterferon alfa-2a, som er et langtidsvirkende interferon. Interferon er et protein som hjelper kroppens immunsystem i forsvaret mot infeksjoner og alvorlige sykdommer. Pegasys brukes til å behandle kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C hos voksne. Det brukes også til å behandle kronisk hepatitt B hos barn og ungdom i alderen 3 år og eldre, og kronisk hepatitt C hos barn og ungdom i alderen 5 år og eldre, som ikke har blitt behandlet tidligere. Både kronisk hepatitt B og C er virusinfeksjoner i leveren.

Kronisk hepatitt B: Pegasys brukes vanligvis alene.

Kronisk hepatitt C: Pegasys brukes i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C.

Se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

2. Hva du må vite før du bruker Pegasys

Bruk ikke Pegasys

- dersom du er allergisk overfor peginterferon alfa-2a, andre interferoner eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i punkt 6).
- hvis du noen gang har hatt hjerteinfarkt eller har blitt innlagt på sykehus for alvorlige brystmerter i de siste seks måneder.
- hvis du har, såkalt autoimmun hepatitt
- hvis du har alvorlig leversykdom og leveren din ikke fungerer ordentlig (f.eks. hvis huden din er blitt gul).
- hvis pasienten er under 3 år gammel.
- hvis pasienten er et barn som noen gang har hatt en alvorlig psykisk lidelse, slik som alvorlig depresjon eller tanker om å begå selvmord.
- hvis du er infisert med både hepatitt C virus og humant immunsviktivirus, og leveren ikke fungerer ordentlig (f.eks. hvis huden din er blitt gul).

- hvis du behandles med telbivudin, et legemiddel mot hepatitt B infeksjon (se ”Andre legemidler og Pegasys”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, eller apotek eller sykepleier før du bruker Pegasys

- hvis du har hatt en alvorlig psykisk lidelse.
- hvis du noen gang har hatt depresjon eller symptomer forbundet med depresjon (f.eks. tristhetsfølelse, motløshet og lignende).
- hvis du er voksen og har eller har hatt en historie med rusmisbruk (f.eks. alkohol eller narkotika).
- hvis du har psoriasis, kan dette forverres under behandling med Pegasys.
- hvis du har annen leversykdom, i tillegg til hepatitt B eller C.
- hvis du har diabetes eller høyt blodtrykk, kan legen be deg om å få foretatt en øyeundersøkelse
- hvis du har blitt fortalt at du har Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom.
- hvis du har skjoldbruskkjertelsykdom som ikke er godt kontrollert med medisiner.
- hvis du noen gang har hatt anemi.
- hvis du har hatt en organtransplantasjon (lever eller nyre) eller har planer om det i nær fremtid.
- hvis du er samtidig infisert med HIV og behandlet med legemidler mot HIV.
- hvis du har avsluttet tidligere behandling av hepatitt C på grunn av anemi eller lave blodcellverdier.

Snakk med lege, eller apotek eller sykepleier når du bruker Pegasys

- hvis du utvikler symptomer forbundet med depresjon (f.eks. følelse av tristhet, motløshet osv.) (se punkt 4).
- hvis du merker synsendringer.
- hvis du utvikler symptomer på forkjølelse eller andre luftveisinfeksjoner (som hoste, feber eller har vanskeligheter med å puste).
- hvis du tror du holder på å få en infeksjon (som lungebetennelse). Når du får Pegasys kan du midlertidig ha en større risiko for å få en infeksjon.
- ta øyeblikkelig kontakt med legen hvis du utvikler tegn på blødninger eller uvanlige blåmerker.
- ta øyeblikkelig kontakt med lege hvis du utvikler tegn på alvorlig allergisk reaksjon (som vanskeligheter med å puste, hvesing eller at du hiver etter pusten).
- hvis du utvikler Vogt-Koyanagi-Harada syndrom; en kombinasjon av plager som nakkestivhet, hodepine, fargetap i hud eller hår, øyeforstyrrelser (som tåkesyn) og/eller unormal hørsel (som ringing i ørene).

Legen din vil ta regelmessige blodprøver under behandlingen, for å undersøke om dine hvite blodceller (celler som bekjemper infeksjon), røde blodceller (celler som frakter oksygen), blodplater (celler som stopper blødning), leverfunksjon, glukose (blodsukknivå) eller andre laboratorieverdier endres.

Sykdommer i tenner og tannkjøtt, som kan føre til at man mister tenner, har vært rapportert hos pasienter som fikk Pegasys og ribavirin i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet ha en skadelig effekt på tenner og slimhinner i munnen under langtidsbehandling med Pegasys og ribavirin i kombinasjon. Du bør pusse tennene nøye 2 ganger om dagen og ha jevnlig undersøkelser hos tannlege. I tillegg kan noen pasienter kaste opp. Hvis du opplever dette, må du skylle munnen nøye etterpå.

Barn og ungdom

Bruk av Pegasys er begrenset til barn og ungdom med kronisk hepatitt C i alderen 5 år og eldre, eller barn og ungdom med kronisk hepatitt B i alderen 3 år og eldre. Pegasys må ikke gis til barn under 3 år fordi det inneholder benzyllalkohol og kan forårsake toksiske reaksjoner og allergiske reaksjoner hos disse barna.

- **Dersom ditt barn har eller tidligere har hatt en psykiatrisk lidelse, snakk med legen, som vil kontrollere ditt barn for tegn eller symptomer på depresjon (se punkt 4).**
- **Ved bruk av Pegasys, kan barnet ditt ha en mer langsom vekst og utvikling (se punkt 4).**

Andre legemidler og Pegasys

Bruk ikke Pegasys hvis du tar telbivudin (se ”Bruk ikke Pegasys”) fordi kombinasjonen av disse legemidlene kan øke risikoen for å utvikle perifer nevropati (nummenhet, kribling, og/eller brennende fornemmelse i armene og/eller bena). Derfor skal ikke Pegasys og telbivudin brukes samtidig.

Informér legen eller apoteket hvis du blir behandlet med telbivudin.

Informér legen hvis du bruker legemidler mot astma, da dosen av astmamedisinen eventuelt må endres.

Pasienter som også har HIV-infeksjon: Informér legen din om du tar anti-HIV medisin. Melkesyre-acidose og redusert leverfunksjon er bivirkninger som forekommer i forbindelse med “Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART), en behandling for HIV. Hvis du får HAART, kan Pegasys og ribavirin i tillegg øke risikoen for melkesyre-acidose og leversvikt. Legen din vil følge deg opp for symptomer på dette. Pasienter som får zidovudin i kombinasjon med ribavirin og alfa interferoner har en økt risiko for å utvikle anemi. Pasienter som får azatioprin i kombinasjon med ribavirin og peginteron har en økt risiko for å utvikle alvorlig blodsykdom. Du bør også lese pakningsvedlegget for ribavirin.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Når Pegasys brukes i kombinasjon med ribavirin, må både mannlige og kvinnelige pasienter ta spesielle forsiktighetsregler med hensyn til deres seksuelle aktivitet dersom det foreligger den minste mulighet for graviditet. Dette fordi ribavirin kan være svært skadelig for et ufødt barn:

- dersom du er **kvinne** og kan bli gravid og bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin, må du ha en negativ graviditetstest før behandlingen starter, hver måned under behandlingen og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under hele behandlingsperioden og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette kan du snakke med legen din om.
- dersom du er **mann** og bruker Pegasys i kombinasjon med ribavirin må du ikke ha sex med en gravid kvinne uten å bruke kondom. Dette vil redusere sjansen for at ribavirin blir etterlatt i kvinnens kropp. Dersom din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men kan bli gravid, må hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller partneren din må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under hele behandlingsperioden og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette kan du snakke med legen din om.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel. Det er ukjent om dette legemidlet finnes igjen i brystmelk hos mennesker. Du må derfor ikke amme ditt barn mens du bruker Pegasys. Ved kombinasjonsbehandling med ribavirin, les tilsvarende informasjon (pakningsvedlegget) for legemidlene som inneholder ribavirin.

Se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg døsig, søvnig eller forvirret ved bruk av Pegasys.

Benzylalkohol

Pegasys inneholder 5 mg benzylalkohol i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 10 mg/ml.

Benzylalkohol kan forårsake toksiske og allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer (kalt «gasping syndrome») hos små barn. Pegasys må ikke gis til for tidlig fødte spedbarn, nyfødte eller barn opp til 3 år.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har en lever- eller nyresykdom. Dette er fordi store mengder benzylalkohol kan lagres i kroppen din og kan forårsake bivirkninger (kalt "metabolsk acidose").

Natrium

Pegasys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Pegasys

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Dosering av Pegasys

Din lege har beregnet nøyaktig hvilken dosering av Pegasys som er riktig i ditt tilfelle, og legen din vil fortelle deg hvor ofte det skal tas. Hvis nødvendig, vil legen justere doseringen underveis i behandlingen. Ta ikke mer enn foreskrevet dose.

Pegasys brukes alene bare hvis du av en eller annen årsak ikke kan ta ribavirin.

Pegasys gitt alene eller i kombinasjon med ribavirin gis vanligvis med en dose på 180 mikrogram en gang ukentlig.

Varigheten av kombinasjonsbehandlingen varierer fra 4 til 18 måneder avhengig av hvilken type virus du er infisert med, reaksjon på behandlingen og om du har blitt behandlet tidligere. Avklar dette med legen din og følg den anbefalte behandlingsvarigheten.

Pegasys injeksjon gis vanligvis ved sengetid.

Bruk hos barn og ungdom

Legen har beregnet en nøyaktig dose av Pegasys for ditt barn, og legen vil fortelle hvor ofte det skal tas. Den vanlige dosen Pegasys er basert på barnets høyde og vekt. Hvis nødvendig, kan dosen justeres underveis i behandlingen. Det anbefales at Pegasys ferdigfylte sprøyter brukes til barn og ungdom, fordi de er egnet til dosejusteringer. Ta ikke mer enn foreskrevet dose.

Varigheten av kombinasjonsbehandling hos barn med kronisk hepatitt C varierer fra 6 til 12 måneder avhengig av virustypen barnet er infisert med og barnets respons på behandling. Ved kronisk hepatitt B, er varigheten av behandling med Pegasys 48 uker. Sjekk med legen og følg anbefalt behandlingsvarighet. Pegasys injeksjon gis vanligvis ved sengetid.

Pegasys er beregnet for subkutan bruk (under huden). Med dette menes at Pegasys skal injiseres med en kort kanyle inn i underhuds fett, i mage eller lår. Hvis du skal injisere legemidlet selv, vil du få instruksjon i riktig injeksjonsteknikk. Detaljert anvisning er gitt i slutten av dette pakningsvedlegget (se "Hvordan injisere Pegasys")

Pegasys skal brukes i nøyaktig så stor mengde og i så lang tid som legen har bestemt og foreskrevet. Hvis du mener at virkningen av Pegasys er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin ved kronisk hepatitt C

Hvis du får kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin, følg doseringsanvisningen som er anbefalt av legen din.

Kombinasjonsbehandling med andre legemidler ved kronisk hepatitt C

Hvis du får kombinasjonsbehandling med Pegasys, følg doseringsanvisningen som er anbefalt av legen din og se også pakningsvedleggene for andre legemidler som brukes i kombinasjon med Pegasys.

Dersom du tar for mye av Pegasys

Kontakt lege eller apotek snarest mulig.

Dersom du har glemt å ta Pegasys

Hvis du innen 1 eller 2 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du sette injeksjonen så snart som mulig. Sett den neste injeksjonen på den dagen det var planlagt.

Hvis du innen 3 til 5 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du sette injeksjonen så snart som mulig. Sett de neste injeksjonene med 5 dagers mellomrom til du er tilbake på den opprinnelige ukedagen for injeksjonen.

Som et eksempel: Du injiserer vanligvis Pegasys på mandager. Du husker på fredag at du glemte å sette injeksjonen sist mandag (4 dager senere). Du skal da injisere din ordinære dose med en gang på fredag og sette neste injeksjon på onsdag (5 dager etter dosen på fredag). Din neste injeksjon vil bli på mandag, 5 dager etter onsdagsinjeksjonen. Du er nå tilbake på den opprinnelige ukedag og bør fortsette med injeksjoner hver mandag.

Hvis du innen 6 døgn etter at en injeksjon skulle vært satt oppdager at du har glemt å sette injeksjonen, må du vente til neste dag, som er din vanlige injeksjonsdag, før du setter injeksjonen. Kontakt legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å finne ut hva du skal gjøre når du har glemt en dose Pegasys.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen blir deprimerede når de bruker Pegasys alene eller i kombinasjon med ribavirin, og i enkelte tilfeller har noen pasienter hatt selvmordstanker eller aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre sånn som tanker om å true andre på livet). Noen pasienter har begått selvmord. Du må søke øyeblikkelig hjelp hvis du oppdager at du blir deprimeret eller har selvmordstanker eller endrer adferden din. Du bør kanskje vurdere å be et familiemedlem eller en nær venn hjelpe deg med å fange opp signaler på depresjon eller endret adferd.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

Noen barn og ungdommer som ble behandlet med Pegasys mot kronisk hepatitt B i 48 uker vokste ikke eller gikk ikke opp i vekt så mye som forventet for alderen. Det er ennå ikke kjent om de vil nå sin forventede høyde og vekt etter avsluttet behandling.

Ved opptil ett års behandling med Pegasys i kombinasjon med ribavirin, var det noen barn og ungdom med kronisk hepatitt C som ikke vokste eller økte så mye i vekt som forventet. Selv om de fleste barn nådde sin forventede høyde innen to år etter avsluttet behandling og de fleste resterende innen seks år etter avsluttet behandling, er det fortsatt mulig at Pegasys kan påvirke endelig høyde som voksen.

Hvis du merker noen av følgende bivirkninger, må du straks ta kontakt med lege: Sterke brystmerter, vedvarende hoste, uregelmessig hjerterytme, pustevansker, forvirring, depresjon, sterke magesmerter, blod i avføring (eller svart, tjæreaktig avføring), kraftig neseblødning, feber eller frysninger, synsproblemer. Disse bivirkningene er alvorlige, og du kan ha behov for øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) er:

Stoffskiftebetingede sykdommer: Tap av appetitt.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Føle seg deprimert (føle seg trist, dårlig selvfølelse eller føle seg håpløs), angst, ikke evne til å sove, hodepine, vanskeligheter med konsentrasjon og svimmelhet.

Sykdommer i luftveiene: Hoste, kortpustethet.

Fordøyelsessykdommer: Diaré, kvalme, mavesmerter.

Hudsykdommer: Tap av hår, og hudreaksjoner (inkludert kløe, dermatitt og tørr hud).

Sykdommer i muskler og skjelett: Smerter i ledd og muskler.

Generelle lidelser: Feber, svakhet, trøtthet, skjelving, frysning, smerte, irritasjon ved injeksjonsstedet og irritabilitet (bli fort opprørt).

Vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) er:

Infeksjoner: Infeksjoner forårsaket av sopp, virus eller bakterier. Øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, soppinfeksjon i munn og herpes (en vanlig tilbakevendende virusinfeksjon som påvirker lepper, munn).

Sykdommer i blod: Lavt platetall (påvirker koaguleringssevnen), anemi (lavt antall røde blodceller) og hovne lymfekjertler.

Hormonelle sykdommer: Overaktiv og underaktiv skjoldbruskkjertel.

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Endringer i humør/følelser, aggresjon, nervøshet, nedsatt seksuallyst, dårlig hukommelse, besvimelse, nedsatt muskelstyrke, migrene, nummenhet, kribling, brennelfølelse, skjelving, endret smakssans, mareritt, søvnighet.

Øyesykdommer: Tåkesyn, smerter i øyet, øyebetennelse og tørre øyne.

Sykdommer i øre: Øresmerter.

Hjerte- og karsykdommer: Raske hjerteslag, pulsering av hjerterytmen, oppsvulming av ekstremitetene, rødme.

Sykdommer i luftveiene: Kortpustethet ved aktivitet, neseblødninger, nese- og halsbetennelse, infeksjoner i nese og bihuler (luftfylte rom i beinet i hode og ansikt), rennende nese, sår hals.

Fordøyelsessykdommer: Oppkast, fordøyelsesvansker, vanskeligheter med å svelge, munnsår, blødende tannkjøtt, betennelse i tunge og munn, flatulens (overskuddsmengde av luft eller gasser), munntørrehet og vekttap.

Hudsykdommer: Utslett, økt svette, psoriasis, elveblest, eksem, følsom for sollys, nattesvette.

Sykdommer i muskler og skjelett: Ryggsmerter, leddbetennelse, muskelsvakhet, beinsmerter, nakkesmerter, muskelsmerter, muskelkramper.

Lidelser i kjønnsorganer: Impotens (manglende evne til å holde ereksjon).

Generelle lidelser: Brystmerter, influensalignende sykdom, utmattelse (ikke føle seg vel), døsighet, hetetokter, tørste.

Mindre vanlige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) er:

Infeksjoner: Lungeinfeksjon, hudinfeksjoner.

Godartede og ondartede svulster: Leversvulst.

Forstyrrelser i immunsystemet: Sarkoidose (områder med betent vev omkring i kroppen), betennelse i skjoldbruskkjertelen.

Hormonelle sykdommer: Diabetes (høyt blodsukker).

Stoffskiftebetingede sykdommer: Dehydrering (uttørring).

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Selvmordstanker, hallusinasjoner, perifer neuropati (nervesykdom som påvirker ekstremitetene).

Øyesykdommer: Blødninger i netthinnen (baksiden av øyet).

Sykdommer i øre: Tap av hørsel.

Hjerte- og karsykdommer: Høyt blodtrykk.

Sykdommer i luftveiene: Gispning.

Fordøyelsessykdommer: Gastrointestinal blødning.
Leversykdommer: Redusert leverfunksjon.

Sjeldne bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) er:

Infeksjoner: Infeksjon i hjertet, infeksjon i ytre øre.
Sykdommer i blod: Alvorlig reduksjon av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater.
Forstyrrelser i immunsystemet: Alvorlig allergisk reaksjon, systemisk lupus erythematosus (en sykdom der kroppen angriper sine egne celler), leddgikt (en autoimmun sykdom).
Hormonelle sykdommer: Diabetisk ketoacidose, en komplikasjon av ukontrollert diabetes.
Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Selvmord, psykotiske lidelser (alvorlige personlighetsforstyrrelser og nedsettelse av normal sosial funksjon), koma (en dyp forlenget bevisstløshet), krampes, ansiktslammelse (svakhet i ansiktsmuskler).
Øyesykdommer: Betennelse og skade på synsnerven, betennelse i netthinnen, sår dannelse på hornhinnen.
Hjerte- og karsykdommer: Hjertereanfall, hjertesvikt, hjertesmerter, rask hjerterytme, rytmeforstyrrelser eller betennelse i hinnen rundt hjertet og hjertemuskelen, hjerneblødning og årebetennelse.
Sykdommer i luftveiene: Interstitiell lungebetennelse (betennelse i lungene inkludert dødsfall), blodpropper i lungene.
Fordøyelsessykdommer: Mavesår, betennelse i bukspyttkjertelen.
Leversykdommer: Leversvikt, betennelse i gallegangene, fettlever.
Sykdommer i muskler og skjelett: Betennelse i muskler.
Nyresykdommer: Nyresvikt.
Skade eller forgiftning: Overdosering av legemidlet.

Svært sjeldne bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med Pegasys og ribavirin (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer) er:

Sykdommer i blod: Aplastisk anemi (svikt i beinmargens produksjon av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater).
Forstyrrelser i immunsystemet: Idiopatisk (eller trombotisk) trombocytopen purpura (økt tendens til blåmerker, blødninger, redusert antall blodplater, anemi og ekstrem svakhet).
Øyesykdommer: Synstap.
Hudsykdommer: Toksik epidermal nekrolyse/ Stevens-Johnsons syndrom/ erythema multiforme (et spektrum av utslett med varierende grad av alvorlighet inkludert død som kan være assosiert med blemmer i munn, nese, øyer og andre slimhinner og de angrepne hudområdene løsner), angioødem (hoven hud og slimhinne).

Bivirkninger med ukjent hyppighet:

Sykdommer i blod: Erytroplasi (en alvorlig form for anemi der produksjonen av røde blodceller avtar eller opphører); det kan forårsake symptomer som uvanlig tretthet og mangel på energi.
Forstyrrelser i immunsystemet: Vogt Koyanagi Haradas sykdom – en sjelden sykdom kjennetegnet med tap av syn, hørsel og hudpigmentering; avstøtning av lever- og nyretransplantat.
Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer: Mani (episoder med unormalt stor oppstemthet) og bipolare lidelser (episoder med unormalt stor oppstemthet vekslende med tristhet og håpløshet); tanker om å true andre på livet, slag.
Øyesykdommer: Sjelden form for netthinneløsning med væske på netthinnen.
Hjerte- og karsykdommer: Perifer iskemi (utilstrekkelig blodtilførsel til armer og ben).
Fordøyelsessykdommer: Iskemisk kolitt (utilstrekkelig blodtilførsel til tarmene), endringer i fargen på tungen.
Sykdommer i muskler og skjelett: Alvorlig muskelskade og smerte.
Pulmonal arteriell hypertensjon: En sykdom med betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene. Dette kan spesielt oppstå hos pasienter med risikofaktorer som HIV infeksjon eller alvorlige leverproblemer (cirrhose).

Bivirkningen kan oppstå ved ulike tidspunkt under behandlingen, typisk flere måneder etter oppstart av behandling med Pegasys.

Når Pegasys brukes alene hos pasienter med hepatitt B eller C, er noen av disse bivirkningene sjeldnere.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pegasys

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Må ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at sprøytens eller kanylens innpakning er skadet, hvis injeksjonsoppløsningen er uklar eller inneholder partikler eller har en annen farge enn fargeløs til svakt gul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pegasys

- Virkestoffet er peginterferon alfa-2a. Hver ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 90, 135 eller 180 mikrogram peginterferon alfa-2a.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol, natriumacetat, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Pegasys ser ut og innholdet i pakningen

Pegasys er fremstilt som en ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) med en separat injeksjonskanyle.

Pegasys 90 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende 90 mikrogram (mcg), 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg og 10 mcg. Den finnes i pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte.

Pegasys 135 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende 135 mikrogram (mcg), 90 mcg og 45 mcg. Den finnes i pakninger med 1, 4 eller en multipakning på 12 (2 pakker med 6) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pegasys 180 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er merket med graderinger tilsvarende 180 mikrogram (mcg), 135 mcg og 90 mcg. Den finnes i pakninger med 1, 4 eller en multipakning på 12 (2 pakker med 6) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

Tilvirker

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Hvordan injisere Pegasys

Følgende instruksjoner forklarer hvordan du injiserer Pegasys i ferdigfylte engangssprøyter på deg selv eller ditt barn. Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn. Legen din – eller hans/hennes assistent – vil vise deg hvordan du skal injisere.

Før du begynner

Vask hendene grundig før du setter i gang.

Ta frem det du trenger:

Inkludert i pakningen:

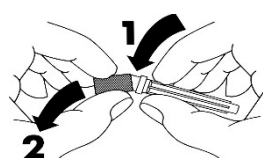
- en ferdigfylt sprøyte med Pegasys
- en kanyle (sprøytespiss)

Ikke inkludert i pakningen:

- en renseserviett
- liten bandasje eller sterilt gasbind
- et plaster
- beholder for det som skal kasseres

Klargjøring av sprøyten og kanylen

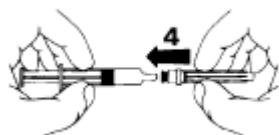
- Fjern beskyttelsen som dekker kanylens bakside (1-2).



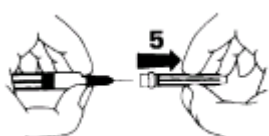
- Fjern gummiheften fra sprøyten (3). Ikke berør tuppen av sprøyten.



- Sett kanylen forsiktig på tuppen av sprøyten (4).



- Fjern kanylebeskyttelsen (5).



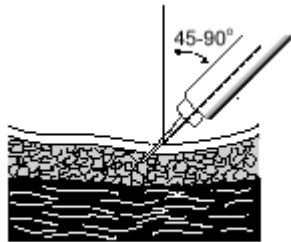
- For å fjerne luftbobler, hold sprøyten med kanylen opp. Knips forsiktig på sprøyten så boblene stiger til overflaten. Trykk stempelet forsiktig opp til korrekt dose, der kanten av stempelet berører sprøyten. Sett kanylebeskyttelsen på igjen og legg sprøyten vannrett inntil den skal brukes.

- La injeksjonsoppløsningen få romtemperatur før injeksjon eller varm sprøyten mellom håndflatene.
- Inspiser injeksjonsoppløsningen nøye før du injiserer; ikke bruk den hvis injeksjonsoppløsningen er misfarget eller inneholder partikler.

Du er nå klar til å injisere dosen.

Injisering

- Velg injeksjonssted på magen eller låret (unntatt navlen eller livlinjen). Bytt injeksjonssted hver gang.
- Vask og desinfiser injeksjonsstedet med en renseserviett.
- Vent til huden er tørr.
- Fjern kanylebeskytteren.
- Klem sammen en hudfold med den ene hånden. Hold sprøyten med den andre hånden, på samme måte som du ville holde en blyant.
- Sett kanylen helt inn i hudfolden med en vinkel på 45° til 90° (6).



6

- Injiser oppløsningen ved å trykke stempelet forsiktig inn fra den aktuelle graderingen.
- Trekk kanylen rett ut av huden.
- Hvis nødvendig, trykk på injeksjonsstedet med sterilt gasbind i noen sekunder.

Massér ikke injeksjonsstedet. Dekk til med plaster hvis det oppstår blødning.

Håndtering av brukt injeksjonsmateriale

Sprøyten, kanylen og alt injeksjonsmateriale er til engangsbruk og må kastes etter bruk. Sprøyte og kanyle må kastes i en lukket beholder. Spør legen din, sykehuset eller apoteket om egnet beholder.