

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä injektiopullostsa saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b*:n kovalentti konjugaatio monometoksisipolyetyleen glykolin kanssa. Tämän valmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin (ks. kohta 5.1).

*tuotettuna rDNA-tekniikalla *E. coli*n kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b-geeni.

Apuaineiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg sakkaroosia per 0,5 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe

Kirkas ja väritön liuotin

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset (kolmoishoito)

PegIntron yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa (kolmoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin genotyypin 1 infektion hoitoon aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on kompensoitunut maksasairaus ja jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa tai joiden aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (ks. kohta 5.1).

On tarpeen tutustua ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhteenvetoihin, kun PegIntronia käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Aikuiset (kaksoishoito ja monoterapia)

PegIntron on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on krooninen C-hepatiitti ja hepatiitti C-viruksen RNA (HCV-RNA) on positiivinen, mukaan lukien potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio (ks. kohta 4.4).

PegIntron yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille, aiemmin hoitamattomille potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio ja aikuisille potilaille, joilla aiempi hoito alfainterferonin (pegyloidun tai pegyloimattoman) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä alfainterferonilla ei tehonnut (ks. kohta 5.1).

Interferonia, mukaan lukien PegIntron, käytetään yksinään lähinnä silloin kun haittavaikutukset tai vasta-aiheet estävät ribaviriinin käytön.

On tarpeen tutustua ribaviriinin valmisteyhteenvetoon, kun PegIntronia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa.

Pediatriiset potilaat (kaksoishoito)

PegIntron on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, jolla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka toimikin potilailla voi olla palautumatonta. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Kun PegIntronia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, on tarpeen tutustua ribaviriinikapseleiden tai -oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

PegIntron annetaan kerran viikossa injektiona ihonalaisesti. Tarvittavan annoksen suuruus aikuisille riippuu siitä, annetaanko se yhdistelmähoitona (kaksoishoitona tai kolmoishoitona) vai yksinään.

Yhdistelmähoito PegIntronilla (kaksoishoito tai kolmoishoito)

Kaksoishoito (PegIntron yhdessä ribaviriinin kanssa): koskee kaikkia aikuisia sekä yli 3-vuotiaita pediatriasia potilaita.

Kolmoishoito (PegIntron yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa): koskee aikuisia potilaita, joilla on genotyyppi 1 krooninen C-hepatiitti.

Aikuiset – Annettava annos

PegIntronia 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko yhdessä ribaviriinikapseleiden kanssa.

Samanaikaisesti ribaviriinin kanssa käytettäväksi tarkoitettun PegIntronin annos 1,5 µg/kg voidaan antaa painoluokittain PegIntronin vahvuuden mukaan, kuten on esitetty **taulukossa 1**. Ribaviriinikapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena ruoan kanssa (aamuin illoin).

Taulukko 1 Annostus yhdistelmähoidossa*

Potilaan paino (kg)	PegIntron		Ribaviriinikapselit	
	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	Päivittäinen ribaviriinin kokonaisannos (mg)	Kapseleiden lukumäärä (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40–50	80	0,4	800	4 ^a
51–64	80	0,5	800	4 ^a
65–75	100	0,5	1000	5 ^b
76–80	120	0,5	1000	5 ^b
81–85	120	0,5	1200	6 ^c
86–105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 aamuisin 2 iltaisin

b: 2 aamuisin, 3 iltaisin

c: 3 aamuisin, 3 iltaisin

d: 3 aamuisin, 4 iltaisin

* On tarpeen tutustua bosepreviirin valmisteyhteenvetoon, jossa on bosepreviirin annostukseen kolmoishoidossa liittyvät yksityiskohtaiset tiedot.

Aikuiset – Hoidon kesto – Aiemmin hoitamattomat potilaat

Kolmoishoito: Tutusta bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Potilaat, joilla on genotyyppi 1 virus ja joilla HCV-RNA ei laske alle havaitsemisrajan tai joilla ei havaittu riittävää virologista hoitovastetta 4 tai 12 viikon hoidon jälkeen, saavat erittäin epätodennäköisesti pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ja hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. myös kohta 5.1).

Genotyyppi 1:

- Hoitoa jatketaan vielä yhdeksän kuukautta (ts. yhteensä 48 viikkoa) potilailla, joilla HCV-RNA on alle havaitsemisrajan hoitoviikolla 12.

- Potilailla, joilla HCV-RNA:n taso on havaittavissa, mutta joilla on ≥ 2 logaritmin alenema lähtötasoon verrattuna viikolla 12, hoito pitää arvioida uudelleen viikolla 24 ja jos HCV-RNA on alle havaitsemisrajan, hoitoa jatketaan loppuun asti (ts. yhteensä 48 viikkoa). Jos HCV-RNA on kuitenkin havaittavissa vielä viikolla 24, hoidon lopettamista pitää harkita.

- Niillä potilailla, joilla on genotyyppi 1 infektiota ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) ja joilla HCV-RNA oli muuttunut negatiiviseksi viikolla 4 ja jotka olivat edelleen HCV-RNA-negatiivisia viikolla 24, hoito voidaan joko lopettaa tähän 24 viikon jaksoon tai sitä voidaan jatkaa vielä toiset 24 viikkoa (ts. hoidon kesto yhteensä 48 viikkoa). Kahdenkymmenen neljän (24) viikon pituiseen

hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon pituiseen hoitoon (ks. kohta 5.1).

- Genotyyppi 2 ja 3:
On suositeltavaa antaa kaksoishoitoa kaikille potilaille 24 viikkoa, lukuun ottamatta samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita, joita tulisi hoitaa 48 viikkoa.
- Genotyyppi 4:
Potilaiden, joilla on genotyypin 4 virus, hoitaminen on yleensä vaikeampaa ja rajalliset tutkimustiedot tästä ryhmästä (n=66) osoittavat, että heillä kaksoishoidon kesto olisi sama kuin genotyypin 1 potilailla.

Aikuiset – Hoidon kesto – samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksoishoito: Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastaville potilaille on suositeltavaa antaa kaksoishoitoa 48 viikkoa riippumatta genotyypistä.

Hoitovasteen ennustettavuus samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa – Viikolla 12 saavutettavan vähäisen virologisen hoitovasteen (määritettynä virusmäärän 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta. PegIntronin yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 99 % (67/68; tutkimus 1) (ks. kohta 5.1). Positiivinen ennustava arvo 50 % (52/104; tutkimus 1) todettiin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saivat kaksoishoitoa.

Aikuiset – Hoidon kesto – uusintahoito

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen vasteen ennustettavuus – Kaikkien potilaiden, genotyypistä riippumatta, joilla seerumin HCV-RNA on ollut alle havaitsemisrajan viikolla 12, tulee saada kaksoishoitoa 48 viikkoa. Uusintahoitoa saavilla potilailla, joilla ei saada virologista vastetta (ts. HCV-RNA alle havaitsemisrajan) viikolla 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen saaminen 48 viikon pituisen hoidon jälkeen on epätodennäköistä (ks. myös kohta 5.1). Potilailla, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla hoito ei ole tehonnut, ei ole tutkittu pidempää kuin 48 viikon pituista uusintahoitoa pegyloidun interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmällä.

Pediatriiset potilaat (vain kaksoishoito) – Annettava annos

PegIntronin annos 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille lasketaan ihon pinta-alan mukaan ja ribaviriinin annos painon mukaan. Suositeltava PegIntronin annos on 60 µg/m²/viikko ihon alle yhdessä ribaviriiniannoksen 15 mg/kg/vrk suun kautta ruoan kanssa jaettuna kahteen annokseen (aamuisin ja iltaisin).

Pediatriiset potilaat (vain kaksoishoito) – Hoidon kesto

- Genotyyppi 1:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Lasten ja nuorten tavallisen interferoniyhdistelmähoiton kliinisten tulosten perusteella (negatiivinen ennustava arvo 96 % interferoni alfa-2b/ribaviriini) potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta. Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2 tai 3:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on 24 viikkoa.
- Genotyyppi 4:
Kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin vain 5 lasta ja nuorta, joilla oli genotyypin 4 virus, PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitolla. Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.

PegIntron yksinään – Aikuiset

Annettava annos

Käytettäessä pelkkää PegIntronia annos on 0,5 tai 1,0 µg/kg/viikko. Pienin saatavilla oleva PegIntronin vahvuus on 50 µg/0,5 ml. Siten niillä potilailla, joille on määrätty 0,5 µg/kg/viikko, annokset täytyy sovittaa tilavuuden mukaan kuten on esitetty **taulukossa 2**. Käytettäessä annosta 1,0 µg/kg tilavuudet voidaan sovittaa vastaavanlaisesti tai käyttää eri vahvuuksia, kuten on esitetty **taulukossa 2**. Pelkkää PegIntronia ei ole tutkittu samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla.

Taulukko 2 Annostus monoterapiassa

Potilaan paino (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)
30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,4
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Pienin mahdollinen kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopulloa.

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan vielä vähintään kolme kuukautta (ts. yhteensä kuusi kuukautta) potilailla, joilla saadaan virologinen hoitovaste viikolla 12. Päätöksen hoidon jatkamisesta yhteen vuoteen tulee perustua ennustaviin tekijöihin (esim. genotyyppi, ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Annoksen sovittaminen kaikilla potilailla (monoterapia sekä yhdistelmähoito)

Jos ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia käytettäessä pelkkää PegIntronia tai yhdistelmähoitoa, PegIntronin ja/tai ribaviriinin annoksia pitää muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaikutukset lieviytyvät. Bosepreviiri-annoksen pienentämistä ei suositella. Bosepreviiriä ei saa antaa ilman PegIntronia ja ribaviriinia.

Koska hoidon jatkaminen voi olla tärkeää hoidon lopputulokselle, PegIntronin ja ribaviriinin annokset tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua normaaliannosta. Kliinisissä tutkimuksissa kehitettiin ohjeet annoksen sovittamiselle.

Ohjeet annoksen pienentämiseksi yhdistelmähoidossa

Taulukko 2a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella yhdistelmähoidossa

Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain PegIntronin annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoido, jos:
Hemoglobiini	≥ 8,5 g/dl ja < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini potilailla, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus Lapset ja nuoret: ei oleellinen	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl neljän viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)		< 12 g/dl neljä viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen
Leukosyytit	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l ja < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Neutrofiilit	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l ja < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombosyytit	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l ja < 50 x 10 ⁹ /l (aikuiset) ≥ 50 x 10 ⁹ /l ja < 70 x 10 ⁹ /l (lapset ja nuoret)	< 25 x 10 ⁹ /l (aikuiset) < 50 x 10 ⁹ /l (lapset ja nuoret)
Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja
Bilirubiini – epäsuora	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (yli 4 viikon ajan)
Seerumin kreatiniini	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatiniinipuhdistuma	-	-	Keskeytä ribaviriini, jos kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/minuutti
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	-	-	2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja

Kommentti 1: Aikuisilla potilailla ribaviriinin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1 400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa ribaviriinin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla ribaviriinin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n kapselin aamulla ja kaksi 200 mg:n kapselia illalla.

Lapsilla ja nuorilla ribaviriiniannos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla ribaviriinin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Kommentti 2: Aikuisilla potilailla PegIntronin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 1 µg/kg/viikko. Tarvittaessa PegIntronin annosta pienennetään toisen kerran tasolle 0,5 µg/kg/viikko. Potilaat, jotka saavat pelkkää PegIntronia: Katso ohjeet annoksen pienentämiseksi kohdasta Ohjeet annoksen pienentämiseksi monoterapiassa.

Lapsilla ja nuorilla PegIntronin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 40 µg/m²/viikko ja toisella kerralla PegIntronin annos pienennetään tasolle 20 µg/m²/viikko.

PegIntron-annoksen pienentäminen aikuisilla voidaan toteuttaa pienentämällä annoksen tilavuutta tai käyttämällä pienempää vahvuutta, kuten on esitetty **taulukossa 2b**. PegIntron-annoksen pienentäminen lapsilla ja nuorilla toteutetaan muuttamalla suositeltavaa annosta alkuannoksesta 60 µg/m²/viikko kahdessa vaiheessa, ensin tasolle 40 µg/m²/viikko, sitten tarvittaessa tasolle 20 µg/m²/viikko.

Taulukko 2b Kaksivaiheinen PegIntron-annoksen pienentäminen aikuisilla yhdistelmähoidossa

Ensimmäinen PegIntron-annoksen pienentäminen tasolle 1 µg/kg				Toinen PegIntron-annoksen pienentäminen tasolle 0,5 µg/kg			
Paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)	Paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Ohjeet PegIntron-annoksen pienentämisestä monoterapiassa aikuisilla

Ohjeet annoksen muuttamisesta aikuisilla potilailla, jotka saavat pelkkää PegIntronia, on esitetty **taulukossa 3a**.

Taulukko 3a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella aikuisilla käytettäessä pelkkää PegIntronia

Laboratorioarvo	Pienennä PegIntronin annos puoleen, jos:	Keskeytä PegIntron, jos:
Neutrofiilit	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l ja < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Leukosyytit	≥ 25 x 10 ⁹ /l ja < 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää PegIntronia 0,5 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen, kuten on esitetty **taulukossa 3b**.

Taulukko 3b PegIntron-annoksen pienentäminen (0,25 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 0,5 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää PegIntronia 1,0 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen tai käyttämällä pienempää annosvahvuutta, kuten on esitetty taulukossa 3c.

Taulukko 3c PegIntronin annoksen pienentäminen (0,5 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 1,0 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
107–120**	80	64	0,4

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

PegIntron yksinään

PegIntronia tulee antaa varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti),

PegIntronin aloitusannosta pienennetään 25 %. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö

(kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti), PegIntronin aloitusannosta pienennetään 50 %. Ei ole

saatavilla tietoja PegIntronin käytöstä potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti

(ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien

hemodialyysihoidossa olevat, tulee tarkkailla huolellisesti. Jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, PegIntron-hoito keskeytetään.

Yhdistelmähoito

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Kun valmistetta käytetään yhdistelmähoitona,

heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta.

Maksan vajaatoiminta

PegIntron-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi PegIntronia ei tule käyttää näillä potilailla.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

PegIntronin farmakokinetiikka ei ole osoittautunut merkittävästi iästä riippuvaiseksi. Iäkkäillä potilailla PegIntronin kerta-annoksilla saadut kokemukset viittaavat siihen, että PegIntron-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

PegIntronia voidaan käyttää yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille.

Antotapa

PegIntron annetaan injektiona ihon alle. Katso käsittelyohjeet kohdasta 6.6. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi pistää PegIntronin itse, tarvittaessa terveydenhoitohenkilökunnan seurauksessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin interferonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille;
- Vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaata tai kontrolloimatonta sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4);
- Vaikeat potilasta heikentävät sairaudet;
- Autoimmuunihepatiitti tai aiempi autoimmuunisairaus;
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai vajaatoiminta aiheuttava maksakirroosi;
- Kilpirauhasen sairaus, jos sitä ei pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa;
- Epilepsia ja/tai keskushermoston toiminnan häiriö;
- HCV/HIV-infektiota sairastavat potilaat, joilla on kirroosi ja Child-Pugh -arvo ≥ 6 .
- PegIntronin samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Pediatriiset potilaat

- Nykyinen tai aikaisempi vaikea psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito

Tutustu myös ribaviriinin ja sosepreviirin valmisteyhteenvedoihin, jos PegIntronia käytetään yhdistelmähoitona kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vaikeita keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla PegIntron-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Muitakin keskushermostohäiriöitä mukaan lukien aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää PegIntron-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus

Jos hoito peginterferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- PegIntronia ei saa käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta 4.3). Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla raportoitiin itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana sekä 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla, lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on suojattava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen spesialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteiden käytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret)

Jopa 48 viikkoa kestäneen hoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla. Käytettävissä olevat pitkäaikaiset tiedot pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetuista lapsista viittaavat huomattavaan kasvun hidastumiseen. Potilaista 32 %:lla (30/94) todettiin 5 vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta yli 15 prosenttiin pieneminen iänmukaisen pituuden persentiilissä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysten jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Vaikka tietoa on vain vähän, 5 vuotta kestäneessä havainnoivassa seurantatutkimuksessa ei todettu näyttöä pitkäaikaisesta vaikutuksesta seksuaaliseen kypsymiseen.

Merkittävästi tajunnan tason laskua ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla onkologisissa käntöaiheissa. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten alfainterferoni-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä valikoiduissa tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Akuutti yliherkkyys

Akuutteja yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) on havaittu harvinaisina potilailla interferoni alfa-2b-hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy tällainen reaktio PegIntron-

hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman takia.

Verenkiertoelimet

Kuten interferoni alfa-2b:llä, aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai aiempia tai jatkuvia rytmihäiriöitä, on syytä tarkkailla huolellisesti PegIntron-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilailta, joilla on todettu sydämessä poikkeavaa, otetaan EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa PegIntron-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Tietoja käytöstä lapsille ja nuorille, joilla on aiempi sydänsairaus, ei ole.

Maksan vajaatoiminta

PegIntron lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla. Kaikkien interferonien tavoin PegIntron-hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia veren hyytymistekijöiden muutoksia. Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferoni-hoidon aikana yleisesti kuvattuun vilustuksen kaltaiseen oireyhtymään, on pitkäaikaisen kuumeen mahdolliset muut syyt suljettava pois.

Nesteytys

PegIntron-hoitoa saavien potilaiden nestetasapainosta on huolehdittava, sillä joillain alfainterferoneja saaneilla potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteytys saattaa olla tarpeen.

Keuhkomuutokset

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joskus keltaaleja, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai ilmaantuu merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset näyttäisivät häviävän, kun alfainterferonihoito lopetetaan välittömästi ja potilaalle aloitetaan kortikosteroidilääkitys.

Autoimmuunisairaus

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, joilla ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joille ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Jatkettavan interferonihoidon hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Muutokset kilpirauhasen toiminnassa ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradon (VKH) -oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinalveon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Muutokset silmissä

Silmiin liittyviä häiriöitä mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, verkkokalvon eksudaatteja, seroosia verkkokalvon irtaumia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on joskus havaittu alfainterferoneilla hoidetuilla (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa silmäoireita mukaan lukien näöntarkkuuden heikkenemistä tai muutoksia näkökentässä, hänen silmänsä on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. PegIntron-hoitoa saavien potilaiden silmät on suositeltavaa tutkia ajoittain, erityisesti niiden, joiden oireisiin saattaa sisältyä retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. PegIntron-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmänsairaus.

Muutokset kilpirauhasen toiminnassa

Alfainterferonihoitoa saaneille kroonista C-hepatiittia sairastaville aikuisille potilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, joko vajaa- tai liikatoimintaa. Noin 21 %:lla PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidea stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 2 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen PegIntron-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH-taso. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä PegIntron-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkkeellä pidetyksi normaalirajoissa. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Aineenvaihduntahäiriöt

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Siksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Samanaikainen HCV/HIV -infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun PegIntron ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Maksan dekompenaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompenaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo. Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenaation, tulee hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviriini- ja HAART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Tämän yhdistelmähoidon ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta tulee siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista PegIntronin ja ribaviriinin kanssa.

Samanaikainen HCV/HBV –infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavin seurauksin) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvota huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Elinsiirtopotilaat

Pelkän PegIntronin tai PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa C-hepatiitin hoidossa maksa- tai muilla elinsiirtopotilailla ei ole tutkittu. Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Muuta

Koska on raportoitu alfainterferonin pahentavan psoriaasia ja sarkoidoosia, PegIntronin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saataisiin hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, veren kemia sekä kilpirauhasen toimintakokeet on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen PegIntronin hoidon aloitusta, ovat:

- Trombosyytit $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilit $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- TSH-pitoisuus viiteväliällä

Laboratoriokokeet tehdään hoitoviikoilla 2 ja 4 ja tämän jälkeen määräajoin hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Pitkäkestoinen ylläpitohoito monoterapiana

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että matala-annoksinen (0,5 µg/kg/viikko) peginterferoni alfa-2b ei ole tehokas pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana (hoidon keskimääräinen kesto 2,5 vuotta) ehkäisemään taudin etenemistä kompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ollut tehonnut. Hoidolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ensimmäisen kliinisen tapahtuman kehittymiseen (maksan dekompenzaatio, hepatosellulaarinen karsinooma, kuolema ja/tai maksansiirto) verrattuna tilanteeseen ilman hoitoa. PegIntronin ei näin ollen tule käyttää pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana.

Tärkeää tietoa joistakin PegIntronin aineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasasiinipuute, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Telbivudiini

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi PegIntronin ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Metadoni

Kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, jotka saivat ylläpitohoitona metadonia vakioannoksina, joita ei ollut aiemmin hoidettu peginterferoni alfa-2b:llä, PegIntronin anto annoksena 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko ihon alle 4 viikon ajan suurensi R-metadonin AUC-arvoa noin 15 % (95 % CI; AUC-suhde-estimaatti 103–128 %). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaita on kuitenkin tarkkailtava lisääntyvän sedatiivisen vaikutuksen merkkien ja oireiden sekä hengityslaman varalta. Erityisesti metadonia suurina annoksina saavilla potilailla on otettava huomioon QT_c-ajan pidentymisen vaara.

Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) mahdolliset metabolisten entsyymien substraatteihin kohdistuvat yhteisvaikutukset arvioitiin kolmessa kliinisen farmakologian moniannostutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa selvitettiin moniannoshoitoina annetun peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) vaikutuksia C-hepatiittia sairastavilla tutkittavilla (1,5 mikrogrammaa/viikko) tai terveillä tutkittavilla (1 mikrogrammaa/viikko tai 3 mikrogrammaa/viikko) (taulukko 4). Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) ja tolbutamidin, midatsolaamin tai dabsonin välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun peginterferoni alfa-2b:tä (PegIntronia) annetaan lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C9:n, CYP3A4:n ja N-asetyylitransferaasin välityksellä. Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) samanaikainen anto kofeiinin tai desipramiinin kanssa suurensi kofeiini- ja desipramiini-altistusta jonkin verran. Kun potilaille annetaan PegIntronia CYP2A2:n tai CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa, sytokromi P₄₅₀-aktiivisuus ei vähene niin paljon, että sillä olisi todennäköisesti kliinisesti vaikutusta, lukuun ottamatta lääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (taulukko 5).

Taulukko 4 Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometrinen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofeiini (CYP2A2:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Tolbutamidi (CYP2C9:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	Ei oleellinen
	1 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	Ei oleellinen
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	0,095 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dekstrometorfaani-hydrobromidi (CYP2D6:n ja CYP3A:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	0,96## (0,76; 1,20)	Ei oleellinen
	1 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	Ei oleellinen
Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 3)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,016)
Midatsolaami (CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,033)
	1 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoni (N-asetyyli-transferrasiin substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

#Laskettu 48 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

##Laskettu 24 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Taulukko 5 Varotoimet samanaikaiselle käytölle (PegIntronia on annettava varoen, kun sitä annetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa)

Lääkkeet	Merkit, oireet ja hoito	Mekanismi ja riskitekijät
Teofylliini	Teofylliinin anto yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa saattaa suurentaa teofylliinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa teofylliiniä samanaikaisesti PegIntron-valmisteen kanssa. Kun teofylliiniä annetaan yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa, on tutustuttava teofylliinin pakkausselosteeseen.	PegIntron-valmisteen CYP1A2:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää teofylliinin metaboliaa.
Tioridatsiini	Tioridatsiinin anto yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tioridatsiinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa tioridatsiinia samanaikaisesti PegIntron-valmisteen kanssa. Kun tioridatsiinia annetaan yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa, on tutustuttava tioridatsiinin pakkausselosteeseen.	PegIntron-valmisteen CYP2D6:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää tioridatsiinin metaboliaa.
Teofylliini, antipyriini, varfariini	Kun näitä lääkkeitä on annettu yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, niiden kohonneita pitoisuuksia veressä on ilmoitettu, joten on noudatettava varovaisuutta.	Muiden lääkkeiden metaboloituminen maksassa saattaa heikentyä.
Tsidovudiini	Kun tsidovudiinia annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, myrkyllisen toimintaan kohdistuva väimmentävä vaikutus saattaa tehostua, ja verisolujen, kuten valkosolujen, määrä saattaa vähentyä voimakkaammin.	Vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta molemmilla lääkkeillä katsotaan olevan luuydintä lamaavia vaikutuksia.
Immunosuppressiohoito	Kun immunosuppressiohoitoa annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, immunosuppressiohoidon vaikutus saattaa heikentyä elinsiirtopotilailla (esim. munuais- tai luuydinsiirtopotilailla).	Siirteenhyljintäreaktioiden indusoituminen katsotaan mahdolliseksi.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu PegIntronin ja ribaviriinin välillä toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti ribaviriini lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosiiini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribaviriinin ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa hoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

PegIntron-valmisteen käyttöä hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan vain mikäli he käyttävät tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Naispotilaiden tai PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös PegIntronilla on tämä vaikutus. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. PegIntronia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Tästä syystä ribaviriinihoito on kontraindisoitu raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen ainesosat äidinmaitoon. Koska imetettävälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja PegIntron-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta PegIntron-hoidon aikana, tulee varoittaa autolla ajosta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Aloinset

Kolmoishoito

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito ja monoterapia

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita havaittiin yli puolella aikuisista koehenkilöistä PegIntronilla ja ribaviriinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, olivat väsymys, päänsärky ja pistokohdan reaktio. Muita haittavaikutuksia, joita esiintyi yli 25 %:lla koehenkilöistä, olivat pahoinvointi, vilunväreet, unettomuus, anemia, kuume, lihassärky, astenia, kipu, alopesia, ruokahaluttomuus, painon lasku, masentuneisuus, ihottuma ja ärtyneisyys. Yleisimmin raportoidut

haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia vaikeusasteeltaan ja olivat hoidettavissa ilman tarvetta annosten muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen. Väsymystä, alopesiaa, kutinaa, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, painon laskua, ärtyneisyyttä ja unettomuutta esiintyi huomattavasti vähemmän potilailla, jotka saivat pelkkää PegIntronia kuin yhdistelmähoitoa saaneilla (ks. **taulukko 6**).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää PegIntronia sekä PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet. Nämä haittavaikutukset on lueteltu **taulukossa 6** jaoteltuna elinjärjestelmän ja yleisyyden perusteella (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset aikuisilla, sekä valmisteen markkinoillaoloaikana raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää PegIntronia sekä PegIntron + ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet

Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio*, nielutulehdus*
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieninfektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti
Melko harvinainen:	Pistokohdan infektio, alahengitystieinfektio
Tuntematon:	B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia
Tuntematon:	Puhdas punasoluplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi
Tuntematon:	Akuttit yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema, anafylaksi ja anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, systeeminen lupus erythematosus
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hypokalsemia, hyperurikemia, kuivuminen, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinainen:	Diabetes, hypertriglyseridemia
Harvinainen:	Diabeettinen ketoasidoosi
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masentuneisuus, ahdistuneisuus*, mielialan horjuvuus*, keskittymiskyvyn heikkeneminen, unettomuus
Yleinen:	Aggressio, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan muutos, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itkeminen

Melko harvinainen:	Itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoosi, hallusinaatiot, paniikkikohtaukset
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset, mania
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, sekavuus, neuralgia, tuntoharha, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristus
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, enkefalopatia
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, valonarkuus, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä, kataraktiivisuus
Melko harvinainen:	Verkkokalvon eksudaatit
Harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, verkkokalvon verenvuodot, retinopatia, verkkokalvovaurioiden tai -laskimon tukkeuma, optinen neuriitti, papilloedeema, makulaarinen edeema
Tuntematon:	Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuulon heikkeneminen/menetys, tinnitus, huimaus
Melko harvinainen:	Kipu korvassa
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, rytmihäiriö, perikardiitti
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Aortaan aneurysmi, aorttiskleroosi, aorttikoliitti
Hengityselimet, rinta- ja välirikokset	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Äänen käheys, nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorrea, lisääntynyt erityys ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Tuntematon:	Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Oksentelu*, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen*
Yleinen:	Ruoansulatushäiriö, gastroesofageaalinen refluksisairaus, suutulehdus, suun haavaumat, kipu kielessä, verenvuoto ikenistä, ummetus, ilmavaivat, peräpukamat, huulitulehdus, vatsan turvotus, ientulehdus, kielitulehdus, hammashäiriö
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti
Tuntematon:	Kielen pigmentaatio

Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hyperbilirubinemia, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*
Yleinen:	Psoriaasi, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus, punoittava ihottuma, ekseema, yöhikoilu, liukahikoilu, akne, furunkuloosi, eryteema, urtikaria, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihassärky, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasten heikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyyysi, myosiitti, nivelreuma
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, menorragia, luvattuihin häiriöt, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimeen liittyvä häiriö, seksuaalinen toimintahäiriö, eturauhastulehdus, erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan reaktio*, pistokohdan tulehdus, väsymys, astenia, ärtyisyys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, kipu
Yleinen:	Rintakipu, epämukava tunne rinnassa, kipu pistokohdassa, huonovointisuus, kasvojen turvotus, perifeerinen turvotus, epänormaali tunne, jano
Harvinainen:	Pistokohdan nekroosi
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painonvähentyminen

*Nämä häirtavaikutukset olivat yleisiä (n=100, < 1/10) kliinisissä tutkimuksissa pelkkää PegIntronia saaneilla potilailla.

#Interferonivalmisteita koskeva lääkevaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä.

Valikoitujen häirtavaikutusten kuvaus aikuisilla

Useimmat neutropenia- ja trombosytopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat suositusten mukaiset annokset PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]).

Kliinisessä tutkimuksessa henkeä uhkaavia psyykkisiä tapahtumia raportoi hoidon aikana noin 1,2 % PegIntronia tai interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneista potilaista. Näihin tapahtumiin kuuluivat itsetuhoajatus ja itsemurhayritys (ks. kohta 4.4).

Kardiovaskulaariset häirtavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta.

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailla, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Silmiin liittyviä häiriöitä, joita on harvoin raportoitu alfainterferonien käytön yhteydessä, ovat verkkokalvon häiriöt (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvon verenvuodot, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumat, verkkokalvon eksudaatit, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän kapeneminen, optinen neuriiitti ja papilloedeema (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat sekä Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä > 5 % raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamyyli-transferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyttinen maksatulehdus (6 %), lipaasi lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mitokondriotoksisuus

Mitokondriotoksisuutta ja maitohappoosidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä ribaviriiniin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropeniaa, trombosytopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennenaikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla kuin interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua alle tason 500 solua/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombosyyttien määrän laskua alle tason 50 000/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini < 9,4 g/dl) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen

PegIntronin käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen laskun tai hoidon lakkauttamisen myötä. PegIntronin käytöllä yhdessä ribaviriinin kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat < 200/μl, on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4).

Tuotettu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista PegIntronin ja ribaviriinin kanssa.

Pediatriiset potilaat

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti

odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaisseurannan päättämiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaisseurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan päättämiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavina esi- ja alkuvaiheilla lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvon pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaisseurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masennunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyrokseenihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoidosta aiheutuneita haittavaikutuksia raportoitiin kliinisessä tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat PegIntronia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona. Haittavaikutukset on lueteltu **taulukossa 7** elinvaikuttavuuden ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa

Infektiot	
Yleinen:	Sieni-infektio, influenssa, herpes suussa, välikorvatulehdus, streptokokkinielutulehdus, nasofaryngiitti, sinuiitti
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, leukopenia, neutropenia

Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Itsetuhoajatus [§] , itsemurhayritys [§] , masennus, aggressiivisuus, mielialan horjuvuus, kiukkuisuus, agitaatio, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Makuhäiriö, pyörtyminen, tarkkaavaisuuden häiriö, uneliaisuus, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, parestesia, hypoparestesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, vapina
Silmät	
Yleinen:	Kipu silmässä
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, kalonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto	
Yleinen:	Punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Yskä, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä, rinorrea
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	Ripuli, aftoosinen suutulehdus, keiloosi, suun haavaumat, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Dyspepsia, ientulehdus
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalaisten kudokset	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kuiva iho
Yleinen:	Kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, akne, eryteema
Melko harvinainen:	Valoherkkyysoireyksi, makulopapulaarinen ihottuma, ihon hilseily, pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon värjäytyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu
Yleinen:	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, selkäkipu
Melko harvinainen:	Lihasten kontraktuura, lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Proteinuria

Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Naiset: Dysmenorrea
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan punoitus, väsymys, kuume, vilunväreet, influenssan kaltainen sairaus, astenia, kipu, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Pistokohdan reaktio, pistokohdan kutina, pistokohdan ihottuma, pistokohdan kuivuus, pistokohdan kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Rintakipu, epämiellyttävä tuntemus rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvunopeuden hidastuminen (pituuden ja/tai painon vähentyminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoideaa stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasvasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Melko harvinainen:	Ruhje

⁸luokkavaikutus alfainterferoni-valmisteilla – raportoitu aikuisilla ja lapsilla tavanomaisen interferonihoidon yhteydessä; raportoitu PegIntron-hoidon yhteydessä aikuisilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus lapsilla ja nuorilla

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia. PegIntronin/ribaviriinin kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jopa 10,5 kertaa suositellun annoksen suuruisia annoksia on raportoitu. Suurin raportoitu vuorokausiannos on 1 200 mikrogrammaa yhtenä päivänä. PegIntronin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat yleisesti olleet PegIntronin tunnetun haittavaikutusprofiilin mukaisia. Tapahtumien vaikeusaste voi kuitenkin olla lisääntynyt. Lääkkeen eliminaation nopeuttamiseen käytettävissä tavanomaisista menetelmistä, esim. dialyysistä, ei ole osoitettu olevan hyötyä. PegIntronille ei ole olemassa erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi oireenmukainen hoito ja potilaan huolellinen seuranta ovat suositeltavia yliannostustapauksissa. Myrkytystietokeskuksen konsultointi on suositeltavaa, mikäli sellainen on käytettävissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, Interferonit, ATC-koodi: L03AB10.

Rekombinantti interferoni alfa-2b on kovalentti konjugaatti monometoksyipolyetyleeniglykolin kanssa. Keskimääräinen substituutioaste on yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden.

Keskimääräinen molekyylipaino on noin 31 300 daltonia, josta proteiiniiosa muodostaa noin 19 300.

Vaikutusmekanismi

Sekä *in vitro* että *in vivo* tutkimukset osoittavat, että PegIntronin biologinen aktiivisuus on peräisin sen interferoni alfa-2b-puoliskosta.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisena interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation sekä *in vitro* että *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahtuttua infektiookykyisten virusten pääsyn solusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

PegIntronin farmakodynaamiikkaa arvioitiin nousevina kerta-annoksina terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa seurattiin suusta mitatun lämpötilan muutoksia, efektoriproteiinien kuten seerumin neopteriinin ja 2'5'-oligoadenylaattisyntetaasin (2'5'-OAS) pitoisuuksia, sekä valkosolujen ja neutrofiilien määrää. Koehenkilöillä, jotka saivat PegIntron-hoitoa, todettiin lievä annoksesta riippuva nousu kehon lämpötilassa. Annettaessa PegIntronia kerta-annoksina 0,25 – 2,0 mikrogrammaa/kg/viikko seerumin neopteriinipitoisuus suureni annosriippuvasti. Neutrofiilien ja valkosolujen määrän väheneminen neljännen viikon lopussa korreloi PegIntronin annoksen kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus – Aikuiset

Kolmoishoito PegIntronilla, ribaviriinilla ja bosepreviirilla
Tutustu bosepreviirin valmisteyhteyteen.

Monoterapia PegIntronilla sekä kolmoishoito PegIntronilla ja ribaviriinilla

Aiemmin hoitamattomat krooniset

PegIntronilla on tehty kaksi keskeistä tutkimusta, joista toisessa (C/I97-010) annettiin PegIntronia yksinään ja toisessa (C/I98-580) yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

PegIntronin monoterapiatutkimuksessa yhteensä 916 aiemmin hoitamattomaa kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta sai PegIntronia (0,5, 1,0 tai 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) vuoden ajan, jonka jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Lisäksi 303 potilasta sai interferoni alfa-2b:tä (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) vertailuvalmisteena. Tämä tutkimus osoitti PegIntronin olleen parempi kuin interferoni alfa-2b (**taulukko 8**).

PegIntronin yhdistelmähoitotutkimuksessa 1 530 aiemmin hoitamattomaa potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmähoidoista:

- PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg/vrk), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sen jälkeen 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 514).
- Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 505).

Tässä tutkimuksessa PegIntronin (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) ja ribaviriinin yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä (**taulukko 8**), erityisesti potilailla, joilla oli genotyypin 1 infektio (**taulukko 9**). Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan PegIntronin tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla ribaviriiniannos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyyppillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkittävästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriiniannos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 9**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 8 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (% potilaista, joilla HCV negatiivinen)

Hoito-ohjelma	PegIntron yksinään				PegIntron + ribaviriini		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Potilaiden lukumäärä	304	297	315	303	511	511	505
Vaste hoidon lopussa	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Pitkäkestoinen vaste	23 %*	25 %	18 %	12 %	54%**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogrammaa/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogrammaa/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogrammaa/kg

I Interferoni alfa-2b 3 MIU

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

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

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

Taulukko 9 Pitkäkestoinen hoitovaste PegIntron + ribaviriini (ribaviriinin annoksen, genotyypin ja virusmäärän mukaan)

HCV-genotyyppi	Ribaviriinin annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

Pelkällä PegIntronilla tehdyssä tutkimuksessa PegIntronin 0,5 mikrogrammaa/kg annoksella oli yleisesti vähemmän haitallista vaikutusta elämänlaatuun kuin PegIntronilla 1,0 mikrogrammaa/kg kerran viikossa tai interferoni alfa-2b:llä 3 MIU kolmesti viikossa.

Erilliseen tutkimukseen otettiin 224 genotyyppin 2 tai 3 potilasta. He saivat PegIntronia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia 800 mg–1 400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1 400 mg:n annoksen) (taulukko 10). 24 %:lla potilaista oli bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi (Knodell 3/4).

Taulukko 10 Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi HCV-genotyyppin ja virusmäärän mukaan*

	PegIntron 1,5 µg/kg kerran viikossa ja ribaviriini 800–1 400 mg/vrk		
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	13 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttuivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämissä 5 % vs. 14 %, annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyyppin 1 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat PegIntronin 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia painon mukaan. Pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä pitkäkestoinen virologinen vaste oli 92 % (89/97). Tämän potilasryhmän hyvä vaste todettiin välialalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Aikaisempien rajallisten tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saattaa liittyä parempi pitkäkestoinen hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3 070 aiemmin hoitamaton, genotyyppi 1:n kroonista C-hepatiitaa sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon ajan [PegIntron 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1 400 mg ribaviriiniannoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a:ta 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1 000–1 200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. taulukko 11).

Taulukko 11 Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Hoitoryhmä	% (määrä) potilaista		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribaviriini	PegIntron 1 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Vaste hoidon lopussa	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Taudin uusiutuminen	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR potilailla, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR-määrittäminen, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml)

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtöasteon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samanlainen. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n häätämisessä) omaavat potilaat, joita hoidettiin PegIntronilla (1,5 µg/kg) yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen verrattuna PegIntronilla 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat PegIntronilla 1,5 µg/kg yhdessä ribaviriinin kanssa ja joilla oli kirroosi, normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Potilailla, joilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan, tauti uusiutui 24 %:lla.

Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Aiemmin hoitamattomat potilaat: Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Näiden ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. **taulukko 12**).

Taulukko 12 Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg PegIntronia ja 800-1 400 mg ribaviriinia

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoito-viikolla	Ei pitkä-kestoista vastetta	Negatiivinen ennustava arvo	Vaste hoito-viikolla	Pitkä-kestoinen vaste	Positiivinen ennustava arvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (210/220)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2,3**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	2		50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyypissä 1 hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyypissä 2, 3 hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esitetty tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikolla 7 tai 12.

[†] Näitä kriteereitä on käytetty protokollassa: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $< 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $\geq 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Pelkkää PegIntronia saaneilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 98 %.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 13**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko PegIntronia (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2

(P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko PegIntronia (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 13 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	PegIntron (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1 200 mg) ^d	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1 200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (19/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko PegIntronia ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko PegIntronia.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Histologinen vaste: Tutkimuksessa otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saatavilla 210 potilaalta 412:stä (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat PegIntron-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja tälöin (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen. Genotyypin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittaminen parani merkittävästi.

PegIntron/ribaviriini uusintahoito potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Ei-vertailussa tutkimuksessa 2 293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfa-interferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahoitona PegIntronia, 1,5 mg/kg/rokko ihoalle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua ribaviriinia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisenä tai hoidon tehoittomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 14**).

Taulukko 14 Uusintahoidon vasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

	Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen				Kaikki potilaat*
	interferoni alfa / ribaviriini		peginterferoni alfa / ribaviriini		
	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyyppi 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	27,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	58,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosipisteet					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,0 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Lähtötilanteen virusmäärä					
Korkea virusmäärä (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Non-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettynä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2 286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tässä alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin

> 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferoni alfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferoni alfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikuiset

Laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet PegIntronia (ribaviriinin kanssa tai ilman). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 327 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 3 potilaalla 366:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on kaikilla potilailla 99 % (95 % CI: 98–100 %). Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan PegIntronilla (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliininen teho ja turvallisuus – pediatriiset potilaat

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä PegIntronia 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi 1 ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu taulukossa 15.

Taulukko 15 Pitkäkestoinen virologinen vaste (n^{a,b} (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107

	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	26/27 (96 %)	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Tiedot pitkäaikaistehosta – pediatriiset potilaat

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen peginterferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista

mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

5.2 Farmakokinetiikka

PegIntron on interferoni alfa-2b:n hyvin tunnettu polyetyleeniglykolimodifioitu ("pegyloitu") johdos ja se koostuu lähinnä monopegyloiduista lajeista. PegIntronin puoliintumisaika plasmassa on pidempi kuin pegyloimattoman interferoni alfa-2b:n. PegIntron voi depegyloitua vapaaksi interferoni alfa-2b:ksi. Pegyloitujen isomeerien biologinen aktiivisuus on laadullisesti samanlainen mutta heikompi kuin vapaan interferoni alfa-2b:n.

Kun PegIntronia annetaan ihon alle, suurimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 15–44 tuntia annon jälkeen ja ne säilyvät jopa 48–72 tuntia annoksen ottamisesta.

PegIntronin C_{max} - ja AUC-arvot kohoavat annosriippuvasti. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 0,99 l/kg.

Toistuvilla annoksilla todetaan immunoreaktiivisten interferonien kertymistä. Biologisesti aktiivisuudessa on havaittavissa kuitenkin vain vähäinen lisääntyminen.

PegIntronin keskimääräinen (standardipoikkeama) eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia (13,3 tuntia) ja näennäinen puhdistuma 22,0 ml/h/kg. Mekanismi, jolla interferonien puhdistuma ihmisessä tapahtuu, ei ole täysin selvitetty. On kuitenkin oletettavaa, että pieni osa (noin 30 %) PegIntronin näennäisestä puhdistumasta perustuu munuaisten kautta tapahtuvaan eliminaatioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaispuhdistuma näyttää olevan 30 % PegIntronin kokonaispuhdistumasta. Kerta-annostutkimuksessa (1,0 mikrogrammaa/kg) potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, C_{max} , AUC ja puoliintumisaika kasvoivat suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen.

Kun PegIntronia on annettu toistuvina annoksina (1,0 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa neljän viikon ajan) PegIntronin puhdistuma alemmalla keskimäärin 17 prosenttia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/minuutti) ja keskimäärin 44 prosenttia potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti) verrattuna koehenkilöihin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kerta-annostutkimuksista saatujen tietojen perusteella puhdistuma oli samankertainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa eikä hemodialyysihoidossa saavilla. PegIntronin annosta monoterapiassa tulee alentaa niillä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksikoito tai kolmoishoito) (ks. kohta 4.3).

Johtuen interferonin farmakokinetiikan huomattavasta vaihtelusta eri potilailla, on suositeltavaa tarkkailla PegIntronin hoidon aikana huolellisesti niitä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

PegIntronin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Ikä ei vaikuttanut PegIntronin farmakokinetiikkaan annettaessa 1,0 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena ihon alle. Tutkimustiedon perusteella näyttää siltä, että PegIntronin annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Pediatriiset potilaat

PegIntronin ja ribaviriinin (kapseleiden ja oraaliliuoksen) toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen

aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen PegIntronia $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{viikko}$, altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{viikko}$.

Interferonia neutraloivat tekijät

Interferonia neutraloivien tekijöiden määritykset suoritettiin kliinisessä tutkimuksessa PegIntronia saaneiden potilaiden seeruminäytteistä. Interferonia neutraloivat tekijät ovat vasta-aineita, jotka vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Neutraloivien tekijöiden kliininen ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat PegIntronia $0,5$ mikrogrammaa/kg, on $1,1$ %.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntässä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

PegIntron

Apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten kesto rajoitettiin neljään viikkoon johtuen anti-interferonivasta-aineiden ilmaantumisesta useimmille apinoille.

PegIntronilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös PegIntronilla on sama vaikutus. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu. Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon koe-eläimillä tai ihmisillä (ks. kohdasta 4.6 tarkemmat tiedot vaikutuksesta raskauteen ja imetykseen ihmisellä). PegIntronilla ei ole osoitettu olevan genotoksisia ominaisuuksia.

PegIntronista metaboloitumalla *in vivo* vapautuva monometoksyipolyetyleeniglykolin (mPEG) suhteellinen turvallisuus on osoitettu prekliinisissä kerta-annos- ja pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa jyrksijöillä ja apinoilla, normaaleissa aakkien ja sikiön kehitystä selvittävässä tutkimuksissa sekä *in vitro* mutageenisuustutkimuksissa.

PegIntron ja ribaviriini

Käytettäessä yhdessä ribaviriinin kanssa PegIntron ei aiheuttanut sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin havaittu jommalla kummalla aineella yksinään. Tärkein hoitoon liittyvä muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia, jonka vaikeusaste oli suurempi kuin jommankumman vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitettäisiin PegIntron-hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos PegIntronia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä lääkevalmiste tulisi sekoittaa vain pakkauksessa olevaan liuottimeen (ks. kohta 6.6). Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Ennen käyttövalmiiksi saattamista

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoet)

Jauhe on pakattu 2 ml:n injektiopulloon (tyyppi I piilasia), jossa on butylikumitulppa sekä alumiininen repäistävä sinetti ja polypropyleenikansi. Liuotin on 2 ml:n ampullissa (tyyppi I piilasia).

PegIntron on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 1 ampulli liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 1 injektioruiskua, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 4 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 4 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä;
- 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön;
- 12 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 12 ampullia liuotinta parenteraaliseen käyttöön, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Käyttövalmiiksi saattamista ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos PegIntron-injektio-liuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 50 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos PegIntron-injektioliuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 80 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos PegIntron-injektioliuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 100 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos PegIntron-injektioliuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 120 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sekoitetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,5 ml:n annos. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Sen takia jokaisessa injektiopullossa on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta siitä saadaan etiketin mukainen 0,5 ml:n annos PegIntron-injektioliuosta. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 150 mikrogrammaa/0,5 ml.

0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskutetaan PegIntron-injektiopulloon käyttäen steriiliä injektioruiskua ja injektioneulaa. Pulloa ravistetaan kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. Tarvittava annos vedetään sitten steriiliin injektioruiskuun ja lääke pistetään potilaaseen. Yksityiskohtaiset ohjeet annetaan pakkausselosteeseen liitteessä.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövainis injektioneste silmämääräisesti, kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet. Injektionesteen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, valmistetta ei tule käyttää. Käyttämättä jäänyt sisältö tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

MYYNTILUVAN NUMEROT

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.5.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiininä.
Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml
peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiininä.
Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml
peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiininä.
Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml
peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiininä.
Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml
peginterferoni alfa-2b:tä.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiininä.
Ohjeiden mukaan liuotettuna yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml
peginterferoni alfa-2b:tä.

Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b*:n kovalentti konjugaatio monometoksipolyetyleen glykolin kanssa. Tämän valmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin (ks. kohta 5.1).

*tuotettuna rDNA-tekniikalla *E. coli*n kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b-geeni.

Apuaineiden vaikutus tunnetaan:

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg sakkaroosia per 0,5 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä.

Valkoinen jauhe

Kirkas ja väritön liuotin

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset (kolmoishoito)

PegIntron yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa (kolmoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin genotyypin 1 infektioiden hoitoon aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on kompensoitunut maksasairaus ja jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa tai joiden aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (ks. kohta 5.1).

On tarpeen tutustua ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhteenvetoihin, kun PegIntronia käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Aikuiset (kaksoishoito ja monoterapia)

PegIntron on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille potilaille (18 vuotta täyttäneille), joilla on krooninen C-hepatiitti ja hepatiitti C-viruksen RNA (HCV-RNA) on positiivinen, mukaan lukien potilaat, joilla on kompensoitunut kirroosi ja/tai joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio (ks. kohta 4.4).

PegIntron yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito) on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille, aiemmin hoitamattomille potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on kliinisesti stabiili samanaikainen HIV-infektio ja aikuisille potilaille, joilla aiempi hoito alfainterferonin (pegyloidun tai pegyloimattoman) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä alfainterferonilla ei tehonnut (ks. kohta 5.1).

Interferonia, mukaan lukien PegIntron, käytetään yksinään lähinnä silloin kun haittavaikutukset tai vasta-aiheet estävät ribaviriinin käytön.

On tarpeen tutustua ribaviriinin valmisteyhteenvetoon, kun PegIntronia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa.

Pediatriiset potilaat (kaksoishoito)

PegIntron on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, jolla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka toimii ainakin potilailla voi olla palautumatonta. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Kun PegIntronia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, on tarpeen tutustua ribaviriinikapseleiden tai -oraaliliuoksen valmisteyhteenvetoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

PegIntron annetaan kerran viikossa injektiona ihonalaisesti. Tarvittavan annoksen suuruus aikuisille riippuu siitä, annetaanko se yhdistelmähoitona (kaksoishoitona tai kolmoishoitona) vai yksinään.

Yhdistelmähoito PegIntronilla (kaksoishoito tai kolmoishoito)

Kaksoishoito (PegIntron yhdessä ribaviriinin kanssa): koskee kaikkia aikuisia sekä yli 3-vuotiaita pediatriasia potilaita.

Kolmoishoito (PegIntron yhdessä ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa): koskee aikuisia potilaita, joilla on genotyypin 1 krooninen C-hepatiitti.

PegIntronia 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko yhdessä ribaviriinikapseleiden kanssa.

Samanaikaisesti ribaviriinin kanssa käytettäväksi tarkoitettun PegIntronin annos 1,5 µg/kg voidaan antaa painoluokittain PegIntronin vahvuuden mukaan, kuten on esitetty **taulukossa 1**. Ribaviriinikapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena ruoan kanssa (aamuin illoin).

Taulukko 1 Annostus yhdistelmähoidossa*

Potilaan paino (kg)	PegIntron		Ribaviriinikapselit	
	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	Päivittäinen ribaviriinin kokonaisannos (mg)	Kapseleiden lukumäärä (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40–50	80	0,4	800	4 ^a
51–64	80	0,5	800	4 ^a
65–75	100	0,5	1000	5 ^b
76–80	120	0,5	1000	5 ^b
81–85	120	0,5	1200	6 ^c
86–105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 aamuissa 2 iltaina

b: 2 aamuissa, 3 iltaina

c: 3 aamuissa, 3 iltaina

d: 3 aamuissa, 4 iltaina

* On tarpeen tutustua bosepreviirin valmisteyhtevetoon, jossa on bosepreviirin annostukseen kolmoishoidossa liittyvät yksityiskohtaiset tiedot.

Aikuiset – Hoidon kesto – Aiemmin hoitamat potilaat

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhtevetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Potilaat, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla HCV-RNA ei laske alle havaitsemisrajan tai joilla ei havaittu riittävää virologista hoitovastetta 4 tai 12 viikon hoidon jälkeen, saavat erittäin epätodennäköisesti pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ja hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. myös kohta 5.1).

- Genotyyppi 1:
 - Hoitoa jatketaan vielä yhdeksän kuukautta (ts. yhteensä 48 viikkoa) potilailla, joilla HCV-RNA on alle havaitsemisrajan hoitoviikolla 12.
 - Potilailla, joilla HCV-RNA:n taso on havaittavissa, mutta joilla on ≥ 2 logaritmin alenema lähtötasoon verrattuna viikolla 12, hoito pitää arvioida uudelleen viikolla 24 ja jos HCV-RNA on alle havaitsemisrajan, hoitoa jatketaan loppuun asti (ts. yhteensä 48 viikkoa). Jos HCV-RNA on kuitenkin havaittavissa vielä viikolla 24, hoidon lopettamista pitää harkita.
 - Niillä potilailla, joilla on genotyypin 1 infektiota ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) ja joilla HCV-RNA oli muuttunut negatiiviseksi viikolla 4 ja jotka olivat edelleen HCV-RNA-negatiivisia viikolla 24, hoito voidaan joko lopettaa tähän 24 viikon jaksoon tai sitä voidaan jatkaa vielä toiset 24 viikkoa (ts. hoidon kesto yhteensä 48 viikkoa). Kahdenkymmenen neljän (24) viikon pituiseen hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon pituiseen hoitoon (ks. kohta 5.1).
- Genotyyppit 2 ja 3:
On suositeltavaa antaa kaksoishoitoa kaikille potilaille 24 viikkoa, lukuun ottamatta samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita, joita tulisi hoitaa 48 viikkoa.

- Genotyyppi 4:
Potilaiden, joilla on genotyypin 4 virus, hoitaminen on yleensä vaikeampaa ja rajalliset tutkimustiedot tästä ryhmästä (n=66) osoittavat, että heillä kaksoishoidon kesto olisi sama kuin genotyypin 1 potilailla.

Aikuiset – Hoidon kesto – samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksoishoito: Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastaville potilaille on suositeltavaa antaa kaksoishoitoa 48 viikkoa riippumatta genotyypistä.

Hoitovasteen ennustettavuus samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa – Viikolla 12 saavutetun varhaisen virologisen hoitovasteen (määritettynä virusmäärän 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta. PegIntronin yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 99 % (67/68; tutkimus 1) (ks. kohta 5.1). Positiivinen ennustava arvo 50 % (52/104; tutkimus 1) todettiin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saivat kaksoishoitoa.

Aikuiset – Hoidon kesto – uusintahoito

Kolmoishoito: Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvetoon.

Kaksoishoito: Pitkäkestoisen virologisen vasteen ennustettavuus – Kaikkien potilaiden, genotyypistä riippumatta, joilla seerumin HCV-RNA on ollut alle havaitsemisrajan viikolla 12, tulee saada kaksoishoitoa 48 viikkoa. Uusintahoitoa saavilla potilailla, joilla ei ole virologista vastetta (ts. HCV-RNA alle havaitsemisrajan) viikolla 12, pitkäkestoisen virologisen vasteen saaminen 48 viikon pituisen hoidon jälkeen on epätodennäköistä (ks. myös kohta 5.1). Potilailla, joilla on genotyypin 1 virus ja joilla hoito ei ole tehokas, ei ole tutkittu pidempää kuin 48 viikon pituista uusintahoitoa pegyloidun interferonin alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmällä.

Pediatriiset potilaat (vain kaksoishoito) – Annettava annos

PegIntronin annos 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille lasketaan ihon pinta-alan mukaan ja ribaviriinin annos painon mukaan. Suositeltava PegIntronin annos on 60 µg/m²/viikko ihon alle yhdessä ribaviriiniannoksen 15 mg/kg/vrk suun kautta ruoan kanssa jaettuna kahteen annokseen (aamuisin ja iltaisin).

Pediatriiset potilaat (vain kaksoishoito) – Hoidon kesto

- Genotyyppi 1:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Lasten ja nuorten tavallisen interferoniyhdistelmän hoidon kliinisten tulosten perusteella (negatiivinen ennustava arvo 96 % interferonin alfa-2b:n ja ribaviriinin) potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta. Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2 tai 3:
Suositeltu kaksoishoidon kesto on 24 viikkoa.
- Genotyyppi 4:
Kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin vain 5 lasta ja nuorta, joilla oli genotyypin 4 virus, PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoidolla. Suositeltu kaksoishoidon kesto on yksi vuosi. Suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat PegIntron/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski < 2 log₁₀ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.

PegIntron yksinään – Aikuiset

Annettava annos

Käytettäessä pelkkää PegIntronia annos on 0,5 tai 1,0 µg/kg/viikko. Pienin saatavilla oleva PegIntronin vahvuus on 50 µg/0,5 ml. Siten niillä potilailla, joille on määrätty 0,5 µg/kg/viikko, annokset täytyy sovittaa tilavuuden mukaan kuten on esitetty **taulukossa 2**. Käytettäessä annosta 1,0 µg/kg tilavuudet

voidaan sovittaa vastaavanlaisesti tai käyttää eri vahvuuksia, kuten on esitetty **taulukossa 2**. Pelkkää PegIntronia ei ole tutkittu samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla.

Taulukko 2 Annostus monoterapiassa

	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
Potilaan paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5ml)	Annos kerran viikossa (ml)
30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,4
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

Pienin mahdollinen kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopullolla.

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan vielä vähintään kolme kuukautta (ts. yhteensä kuusi kuukautta) potilailla, joilla saadaan virologinen hoitovaste viikolla 12. Päätöksen hoidon jatkumisesta yhteen vuoteen tulee perustua ennustaviin tekijöihin (esim. genotyyppi, ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Annoksen sovittaminen kaikilla potilailla (monoterapia sekä yhdistelmähoito)

Jos ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia käytettäessä pelkkää PegIntronia tai yhdistelmähoitoa, PegIntronin ja/tai ribaviriinin annoksia pitää muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaikutukset lievittyvät. Bopreviirin annoksen pienentämistä ei suositella. Bopreviiriä ei saa antaa ilman PegIntronia ja ribaviriinia.

Koska hoidon jatkuminen voi olla tärkeää hoidon lopputulokselle, PegIntronin ja ribaviriinin annokset tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua normaaliannosta. Kliinisissä tutkimuksissa kehitettiin ohjeet annoksen sovittamiseksi.

Ohjeet annoksen pienentämiseksi yhdistelmähoidossa

Taulukko 2a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella yhdistelmähoidossa

Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain PegIntronin annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoito, jos:
Hemoglobiini	≥ 8,5 g/dl ja < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini potilailla, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus Lapset ja nuoret: ei oleellinen	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl neljän viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)		< 12 g/dl neljä viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen

Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain PegIntronin annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoito, jos:
Leukosyytit	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilit	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	-	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$ (aikuiset) $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $< 70 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)	$< 25 \times 10^9/l$ (aikuiset) $< 50 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)
Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja
Bilirubiini – epäsuora	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (vi 4 viikon ajan)
Seerumin kreatiniini	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatiniinipuhdistuma	-	-	Keskeytä ribaviriini, jos kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/minuutti
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	-	-	2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja

Kommentti 1: Aikuisilla potilailla ribaviriinin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1-400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa ribaviriinin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joille ribaviriinin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n kapselin aamulla ja kaksi 200 mg:n kapselia illalla. Lapsilla ja nuorilla ribaviriiniannos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla ribaviriinin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Kommentti 2: Aikuisilla potilailla PegIntronin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 600 µg/kg/viikko. Tarvittaessa PegIntronin annosta pienennetään toisen kerran tasolle 400 µg/kg/viikko. Potilaat, jotka saavat pelkkää PegIntronia: Katso ohjeet annoksen pienentämiseksi kohdasta Ohjeet annoksen pienentämiseksi monoterapiassa. Lapsilla ja nuorilla PegIntronin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 40 µg/m²/viikko ja toisella kerralla PegIntronin annos pienennetään tasolle 20 µg/m²/viikko.

PegIntron-annoksen pienentäminen aikuisilla voidaan toteuttaa pienentämällä annoksen tilavuutta tai käyttämällä pienempää vahvuutta, kuten on esitetty **taulukossa 2b**. PegIntron-annoksen pienentäminen lapsilla ja nuorilla toteutetaan muuttamalla suositeltavaa annosta alkuannoksesta 60 µg/m²/viikko kahdessa vaiheessa, ensin tasolle 40 µg/m²/viikko, sitten tarvittaessa tasolle 20 µg/m²/viikko.

Taulukko 2b Kaksivaiheinen PegIntron-annoksen pienentäminen aikuisilla yhdistelmähoitossa

Ensimmäinen PegIntron-annoksen pienentäminen tasolle 1 µg/kg				Toinen PegIntron-annoksen pienentäminen tasolle 0,5 µg/kg			
Paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)	Paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Ohjeet PegIntron-annoksen pienentämiseksi monoterapiassa aikuisilla.

Ohjeet annoksen muuttamisesta aikuisilla potilailla, jotka saavat pelkkää PegIntronia, on esitetty taulukossa 3a.

Taulukko 3a Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella aikuisilla käytettäessä pelkkää PegIntronia

Laboratorioarvot	Pienennä PegIntronin annos puoleen, jos:	Keskeytä PegIntron, jos:
Neutrofiilit	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	$\geq 25 \times 10^9/l$ ja $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää PegIntronia 0,5 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen, kuten on esitetty taulukossa 3b.

Taulukko 3b PegIntron-annoksen pienentäminen (0,25 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 0,5 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
36–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

*Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Aikuisilla potilailla, jotka käyttävät pelkkää PegIntronia 1,0 µg/kg annoksena, annoksen pienentäminen täytyy toteuttaa pienentämällä käytetyn annoksen tilavuus puoleen tai käyttämällä pienempää annosvahvuutta, kuten on esitetty taulukossa 3c.

Taulukko 3c PegIntronin annoksen pienentäminen (0,5 µg/kg) aikuisilla, jotka saavat 1,0 µg/kg monoterapiana

Potilaan paino (kg)	PegIntronin vahvuus (µg/0,5 ml)	Annosteltava PegIntronin määrä (µg)	Annosteltava PegIntronin tilavuus (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
107–120**	80	64	0,4

Pienin kynästä saatava annos on 0,2 ml.

* Käytettävä injektiopulloa

** Potilaille, jotka painavat yli 120 kg pitää laskea yksilöllinen PegIntronin annos painon mukaan. Tämä voi vaatia useiden eri PegIntron vahvuuksien ja tilavuuksien yhdistämistä.

Erietyiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

PegIntron yksinään

PegIntronia tulee antaa varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), PegIntronin aloitusannosta pienennetään 25 %. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti), PegIntronin aloitusannosta pienennetään 50 %. Ei ole saatavilla tietoja PegIntronin käytöstä potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien hemodialyysihoidossa olevat, tulee tarkkailla huolellisesti. Jos munuaisten toiminta heikkenee hoidon aikana, PegIntron-hoito keskeytetään.

Yhdistelmähoito

Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Kun valmistetta käytetään yhdistelmähoitona, heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta.

Maksan vajaatoiminta

PegIntronin hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö. Siksi PegIntronia ei tule käyttää näillä potilailla.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

PegIntronin farmakokinetiikka ei ole osoittautunut merkittävästi iästä riippuvaiseksi. Iäkkäillä potilailla PegIntronin kerta-annoksilla saadut kokemukset viittaavat siihen, että PegIntron-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

PegIntronia voidaan käyttää yhdessä ribaviriinin kanssa 3 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille.

Antotapa

PegIntron annetaan injektiona ihon alle. Katso käsittelyohjeet kohdasta 6.6. Lääkäriin harkinnan mukaan potilas voi pistää PegIntronin itse, tarvittaessa terveydenhoitohenkilökunnan seurannassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin interferonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille;
- Vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4);
- Vaikeat potilasta heikentävät sairaudet;
- Autoimmuunihepatiitti tai aiempi autoimmuunisairaus;
- Vaikea maksan toimintahäiriö tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi;
- Kilpirauhasen sairaus, jos sitä ei pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa;
- Epilepsia ja/tai keskushermoston toiminnan häiriö.
- HCV/HIV-infektiota sairastavat potilaat, joilla on kirroosi ja Child-Pugh -arvo ≥ 6 .
- PegIntronin samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

- Nykyinen tai aikaisempi vaikea psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito

Tutustu myös ribaviriinin ja bosepreviirin valmisteyhteenvetoihin, jos PegIntronia käytetään yhdistelmähoitona kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vaikeita keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla PegIntron-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Muitakin keskushermostohäiriöitä mukaan lukien aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoaisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää PegIntron-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus

Jos hoito peginterferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- PegIntronia ei saa käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psyykinen sairaus (ks. kohta 4.3). Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla havaittiin itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana sekä 6 kuukauden pituisen seurantavaiheen aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla, lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen

peretyneen spesialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret)

Jopa 48 viikkoa kestäneen hoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla. Käytettävissä olevat pitkäaikaiset tiedot pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetuista lapsista viittaavat huomattavaan kasvun hidastumiseen. Potilaista 32 %:lla (30/94) todettiin 5 vuoden kuluttua hoidon lopettamisesta yli 15 persentiilin pieneneminen iänmukaisen pituuden persentiilissä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka jollakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysten jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Vaikka tietoa on vain vähän, 5 vuotta kestäneessä havainnoivassa seurantatutkimuksessa ei todettu näyttöä pitkäaikaisesta vaikutuksesta seksuaaliseen kypsymiseen.

Merkittävää tajunnan tason laskua ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla onkologisissa käyttöaiheissa. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, yhdenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten alfa-interferoni-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Kroonista C-hepatiittia selvittävässä valikoiduissa tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietoisissa tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Akuutti yliherkkyys

Akutteja yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) on havaittu harvinaisina potilailla interferoni alfa-2b-hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy tällainen reaktio PegIntron-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman takia.

Verenkierrosongelmat

Kuten interferoni alfa-2b:llä, aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai aivohalvauksia tai jatkuvia rytmihäiriöitä, on syytä tarkkailla huolellisesti PegIntron-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilailta, joilla on todettu sydämessä poikkeavaa, otetaan EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa PegIntron-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Tietoja käytöstä lapsille ja nuorille, joilla on aiempi sydänsairaus, ei ole.

Maksan vajaatoiminta

PegIntron lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla. Kaikkien interferonien tavoin PegIntron-hoito on keskeytettävä, mikäli potilaalla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia veren hyyttymistekijöiden muutoksia. Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferoni-hoidon aikana yleisesti kuvattuun vilustumisen kaltaiseen oireyhtymään, on pitkäaikaisen kuumeen mahdolliset muut syyt suljettava pois.

Nesteytys

PegIntron-hoitoa saavien potilaiden nestetasapainosta on huolehdittava, sillä joillain alfainterferoneja saaneilla potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteytys saattaa olla tarpeen.

Keuhkomuutokset

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joskus fataaleja, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai ilmaantuu merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilaan tilaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset näyttäisivät häviävän, kun alfainterferonihoito lopetetaan välittömästi ja potilaalle aloitetaan kortikosteroidilääkitys.

Autoimmuunisairaus

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairausten kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairausten kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Jatkettavan interferonihoidon hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Muutokset kilpirauhasen toiminnassa ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) -oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinalveon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Muutokset silmissä

Silmiin liittyviä häiriöitä mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, verkkokalvon eksudaatteja, seroosia verkkokalvon irtaumia ja verkkokalvon irto- tai -laskimon tai -laskimon tukkeumia on joskus havaittu alfainterferoneilla hoidetuilla (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa silmäoireita mukaan lukien näöntarkkuuden heikkenemistä tai muutoksia näkökentässä, hänen silmänsä on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. PegIntron-hoitoa saavien potilaiden silmät on suositeltavaa tutkia ajoittain, erityisesti niiden, joiden oireisiin saattaa sisältyä retinopatiaan liittyviä sairauksia kuten sokeritauti tai korkea verenpaine. PegIntron-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmänsairaus.

Muutokset kilpirauhasen toiminnassa

Alfainterferonihoidon saaneille kroonista C-hepatiittia sairastaville aikuisille potilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, joko vajaa- tai liikatoimintaa. Noin 21 %:lla PegIntronin ja ribaviiriin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidiaan stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 2 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen PegIntron-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH-taso. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä PegIntron-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkellä pidetyksi normaalirajoissa. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Aineenvaihduntahäiriöt

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Siksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Samanaikainen HCV/HIV -infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava

varovaisuutta, kun PegIntron ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Maksan dekompenaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompenaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenaatioon, tulee hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviriini- ja HAART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombositopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Tämän yhdistelmähoidon ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta tulee siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista PegIntronin ja ribaviriinin kanssa.

Samanaikainen HCV/HBV-infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavin seurauksin) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava samassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaiden ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden hylkimiseen, on raportoitu PegIntronin ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Elinsiirtopotilaat

Pelkän PegIntronin tai PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa C-hepatiitin hoidossa maksa- tai muilla elinsiirtopotilailla ei ole tutkittu. Alustavat tulokset viittaavat siihen, että

alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Muuta

Koska on raportoitu alfainterferonin pahentavan psoriaasia ja sarkoidoosia, PegIntronin käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, veren kemia sekä kilpirauhasen toimintakokeet on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen PegIntron-hoidon aloitusta, ovat:

- Trombosyytit $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilit $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- TSH-pitoisuus viiteväliällä

Laboratoriokokeet tehdään hoitoviikoilla 2 ja 4 ja tämän jälkeen määräajoin hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Pitkäkestoinen ylläpitohoito monoterapiana

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että matala-annoksinen (0,5 µg/kg/viikko) peginterferoni alfa-2b ei ole tehokas pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana (hoidon keskimääräinen kesto 2,5 vuotta) ehkäisemään taudin etenemistä kompensoitunutta kroonista ja sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ollut tehonnut. Hoidolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ensimmäisen kliinisen tapahtuman kehittymiseen (maksan dekompenzaatio, hepatosellulaarinen karsinooma, kuolema ja/tai maksansiirto) verrattuna tilanteeseen ilman hoitoa. PegIntronia ei näin ollen tule käyttää pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa monoterapiana.

Tärkeää tietoa joistakin PegIntronin aineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin puute, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkuttu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Telbivudiini

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi PegIntronin ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Metadoni

Kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, jotka saivat ylläpitohoitona metadonia vakioannoksina ja joita ei ollut aiemmin hoidettu peginterferoni alfa-2b:llä, PegIntronin anto annoksena 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko ihon alle 4 viikon ajan suurensi R-metadonin AUC-arvoa noin 15 % (95 % CI; AUC-suhde-estimaatti 103–128 %). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaita on kuitenkin tarkkailtava lisääntyvän sedatiivisen vaikutuksen merkkien ja oireiden sekä hengityslaman varalta. Erityisesti metadonia suurina annoksina saavilla potilailla on otettava huomioon QT_C-ajan pidentymisen vaara.

Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) mahdolliset metabolisten entsyymien substraatteihin kohdistuvat yhteisvaikutukset arvioitiin kolmessa kliinisen farmakologian moniannostutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa selvitettiin moniannoshoitoina annetun peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) vaikutuksia C-hepatiittia sairastavilla tutkittavilla (1,5 mikrogrammaa/viikko) tai terveillä tutkittavilla (1 mikrogramma/viikko tai 3 mikrogrammaa/viikko) (**taulukko 4**). Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) ja tolbutamidin, midatsolaamin tai dapsonin välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun peginterferoni alfa-2b:tä (PegIntronia) annetaan lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C9:n, CYP3A4:n ja N-asetyyli-transferaasin välityksellä. Peginterferoni alfa-2b:n (PegIntronin) samanaikainen anto kofeiinin tai desipramiinin kanssa suurensi kofeiini- ja desipramiiniaktiivisuutta jonkin verran. Kun potilaille annetaan PegIntronia CYP1A2:n tai CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa, sytokromi P₄₅₀-aktiivisuus ei vähene niin paljon, että sillä olisi todennäköisesti kliinisesti vaikutusta, lukuun ottamatta lääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (**taulukko 5**).

Taulukko 4 Peginterferoni alfa-2b:n vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometristen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC ₀₋₂₄ (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamidi (CYP2C9:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	1,1# (0,94; 1,28)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	0,90# (0,81; 1,00)	Ei oleellinen
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	0,095 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Deklometorfaanin bromidi (CYP2D6:n ja CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 22)	0,96## (0,73; 1,26)	Ei oleellinen
	1 mikrogramma/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	2,03# (1,55; 2,67)	Ei oleellinen
Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,016)

Samanaikaisesti käytetty lääke	Peginterferoni alfa-2b:n annos	Tutkimuspopulaatio	Geometrinen keskiarvojen suhde (suhde peginterferoni alfa-2b:n kanssa tai ilman sitä)	
			AUC (90 % CI)	C _{max} (90 % CI)
Midatsolaami (CYP3A4:n substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,033)
	1 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,55)
	3 mikrogrammaa/kg/viikko (2 viikkoa)	Terveet tutkittavat (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsoni (N-asetyylitransferaasin substraatti)	1,5 mikrogrammaa/kg/viikko (4 viikkoa)	Kroonista C-hepatiittia sairastavat tutkittavat (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Laskettu 48 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista
 ## Laskettu 24 tunnin ajalta kerätystä virtsasta saaduista tiedoista

Taulukko 5 Varoitimet samanaikaiselle käytölle (PegIntronia on annettava varoen, kun sitä annetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa)

Lääkkeet	Merkit, oireet ja hoito	Mekanismi ja riskitekijät
Teofylliini	Teofylliinin anto yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa saattaa suurentaa teofylliinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa teofylliiniä samanaikaisesti PegIntron-valmisteen kanssa. Kun teofylliiniä annetaan yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa, on tutustuttava teofylliinin pakkausselosteeseen.	PegIntron-valmisteen CYP1A2:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää teofylliinin metaboliaa.
Tioridatsiini	Tioridatsiinin anto yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tioridatsiinin pitoisuutta veressä. Varovaisuutta suositellaan annettaessa tioridatsiinia samanaikaisesti PegIntron-valmisteen kanssa. Kun tioridatsiinia annetaan yhdessä PegIntron-valmisteen kanssa, on tutustuttava tioridatsiinin pakkausselosteeseen.	PegIntron-valmisteen CYP2D6:een kohdistuva inhibitorinen vaikutus heikentää tioridatsiinin metaboliaa.
Teofylliini, antipyriini, varfariini	Kun näitä lääkkeitä on annettu yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, niiden kohonneita pitoisuuksia veressä on ilmoitettu, joten on noudatettava varovaisuutta.	Muiden lääkkeiden metaboloituminen maksassa saattaa heikentyä.

Lääkkeet	Merkit, oireet ja hoito	Mekanismi ja riskitekijät
Tsidovudiini	Kun tsidovudiinia annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, luuytimen toimintaan kohdistuva vaimentava vaikutus saattaa tehostua, ja verisolujen, kuten valkosolujen, määrä saattaa vähentyä voimakkaammin.	Vaikutusmekanismeja ei tunneta, mutta molemmilla lääkkeillä katsotaan olevan luuydintä lamaavia vaikutuksia.
Immunosuppressiohoito	Kun immunosuppressiohoitoa annetaan yhdessä muiden interferonivalmisteiden kanssa, immunosuppressiohoidon vaikutus saattaa heikentyä elinsiirtopotilailla (esim. munuais- tai luuydinsiirtopotilailla).	Siirteenhyljintäreaktioiden indusoituminen katsotaan mahdolliseksi.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu PegIntronin ja ribaviriinin välillä toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti ribaviriini lisää puriini- ja deoksiribosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriini- ja deoksiribosidianalogien (esim. didanosiiini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribaviriinin ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa hoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

PegIntron-valmisteen käyttöä hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan vain mikäli he käyttävät tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Naispotilaiden tai PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja ensimmäisen kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös PegIntronilla on tämä vaikutus.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. PegIntronia tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Tästä syystä ribaviriinihoito on kontraindisoitu raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imetettävälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja PegIntron-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta PegIntron-hoidon aikana, tulee välttää ajamista autolla ajosta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset

Kolmoishoito

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedon.

Kaksoishoito ja monoterapia

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita havaittiin yli puolella aikuisista koehenkilöistä PegIntronilla ja ribaviriinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, olivat väsymys, päänsärky ja pistokohdan reaktio. Muita haittavaikutuksia, joita esiintyi yli 25 %:lla koehenkilöistä, olivat pahoinvointi, vilunväreet, unettomuus, anemia, huume, lihassärky, astenia, kipu, alopesia, ruokahaluttomuus, painon lasku, masentuneisuus, ihottuma ja ärtyneisyys. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia vakavuusasteeltaan ja olivat hoidettavissa ilman tarvetta annosten muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen. Väsymystä, alopesiaa, kutinaa, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, painon laskua, ärtyneisyyttä ja unettomuutta esiintyi huomattavasti vähemmän potilailla, jotka saivat pelkkää PegIntronia kuin yhdistelmähoitoa saaneilla (ks. **taulukko 6**).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää PegIntronia sekä PegIntron + ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet. Nämä haittavaikutukset on lueteltu **taulukossa 6** jaoteltuna elinjärjestelmän ja yleisyyden perusteella (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset aikuisilla, sekä valmisteen markkinoillaoloaikana raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä, mukaan lukien pelkkää PegIntronia sekä PegIntron + ribaviriini -yhdistelmähoitoa saaneet

Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio*, nielutulehdus*
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti
Melko harvinainen:	Pistokohdan infektio, alahengitystieinfektio
Tuntematon:	B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia
Tuntematon:	Puhdas punasoluaplusia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi
Tuntematon:	Akuutit yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema, anafylaksi ja anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki, idiopaattinen trombosytopeninen purppura, tromboottinen trombosytopeninen purppura, systeeminen lupus erythematosus
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hypokalsemia, hyperurikemia, kuivuminen, lisääntyvät ruokahalu
Melko harvinainen:	Diabetes, hypertriglyseridemia
Harvinainen:	Diabeettinen ketoasidoosi
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masentuneisuus, ahdistuneisuus*, mielialan horjuvuus*, keskittymiskyvyn heikkeneminen, unettomuus
Yleinen:	Aggressio, agitaatio, kiukkaus, mielialan muutos, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itkeminen
Melko harvinainen:	Itsemurha, itsemurhaviittaus, itsemurha-ajatukset, psykoosi, hallusinaatiot, paniikkikohtaukset
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset, mania
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänärty, heitehuimaus
Yleinen:	Yllähuimaus, muistin heikkeneminen, pyörtäminen, migreeni, ataksia, sekavuus, neuralgia, tuntoharha, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristus
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, enkefalopatia
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, valonarkuus, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kyynelrauhanen häiriö, kipu silmässä, kuivasilmäisyys
Melko harvinainen:	Verkkokalvon eksudaatit
Harvinainen:	Näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, verkkokalvon verenvuodot, retinopatia, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma, optinen neuritti, papilloedeema, makulaarinen edeema

Tuntematon:	Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Kuulon heikkeneminen/menetyt, tinnitus, huimaus
Melko harvinainen:	Kipu korvassa
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, rytmihäiriö, perikardiitti
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus*, yskä*
Yleinen:	Äänen käheys, nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorea, lisääntynyt erityt ylähengitysteistä, nielun tai kurkunpään kipu
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Tuntematon:	Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Oksentelu*, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen*
Yleinen:	Ruoansulatushäiriö, gastroesofageaalinen refluksisairaus, suutulehdus, suun haavaumat, kipu kielessä, verenvuoto ikenistä, ummetus, ilmavaivat, peräpukamat, suutulehdus, vatsan turvotus, ientulehdus, kielitulehdus, hammashäiriö
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu oluassa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti
Tuntematon:	Kielen pimenttaatio
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hemolyyttinen bilirubinemia, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*
Yleinen:	Psoriaasi, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus, punoittava ihottuma, ekseema, yöhikoilu, liikahikoilu, akne, furunkuloosi, eryteema, urtikaria, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihassärky, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasten heikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyysi, myosiitti, nivelreuma
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	

Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, menorragia, kuukautishäiriöt, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimeen liittyvä häiriö, seksuaalinen toimintahäiriö, eturauhastulehdus, erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan reaktio [*] , pistokohdan tulehdus, väsymys, astenia, ärtyisyys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, kipu
Yleinen:	Rintakipu, epämukava tunne rinnassa, kipu pistokohdassa, huonovointisuus, kasvojen turvotus, perifeerinen turvotus, epänormaali tunne, jano
Harvinainen:	Pistokohdan nekroosi
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

^{*}Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kliinisissä tutkimuksissa pelkkää PegIntronia saaneilla potilailla.

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus aikuisilla

Useimmat neutropenia- ja trombosytopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat suositusten mukaiset annokset PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]).

Kliinisessä tutkimuksessa henkeä uhkaavia psyykkisiä tapahtumia raportoitiin hoidon aikana noin 1,2 % PegIntronia tai interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneista potilaista. Näihin tapahtumiin kuuluivat itsetuhoajatus ja itsemurhayritys (ks. kohta 4.4).

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, nähtiin useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoido lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta.

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten portilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Silmiin liittyviä häiriöitä, joita on harvoin raportoitu alfainterferonien käytön yhteydessä, ovat verkkokalvon häiriöt (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvon verenvuodot, verkkokalvovaltimon tai -lasin tukkeumat, verkkokalvon eksudaatit, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän kapeneminen, optinen neuriitti ja papilloedeema (ks. kohta 4.4).

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (joka voi paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat sekä Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Yhteystelmä turvallisuustiedoista

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä $> 5\%$ raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamylitransferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyytinen maksatulehdus (6 %), lipaasin lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mitokondriotoksisuus

Mitokondriotoksisuutta ja maitohappoasidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä ribaviriiniin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennen aikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla kuin interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisen neutrofiilimäärän laskua alle tason 500 solua/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombosyyttien määrän laskua alle tason 50 000/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini < 9,4 g/dl) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat PegIntronia yhdessä ribaviriinin kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen

PegIntronin käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen asun tai hoidon lakkauttamisen myötä. PegIntronin käytöllä yhdessä ribaviriinin kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat < 200/μl, on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4).

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalisten lääkkeiden valmisteyhtenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista PegIntronin ja ribaviriinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoiton aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaisseurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa

saaneilla ja 7,5 percenttiä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun prosenttiin pieneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu piteuden, painon ja painoindeksin Z-arvon pienemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaisseurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia hoidosta aiheutuneita haittavaikutuksia raportoitiin kliinisessä tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat PegIntronia ja ribaviriinia yhdistelmähoitona. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 7 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa

Infektiot	
Yleinen:	Sieni-infektio, influenssa, herpes suussa, välikorvatulehdus, streptokokkinielutulehdus, nasofaryngiitti, sinuiitti
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, leukopenia, neutropenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Itsetuhoajatus [§] , itsemurhayritys [§] , masennus, aggressiivisuus, mielialan horjuvuus, kiukkuisuus, agitaatio, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unettomuus
Melko harvinainen:	Käytöshäiriö, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Makuhäiriö, pyörtyminen, tarkkaavaisuuden häiriö, uneliaisuus, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, parestesia, hypoestesia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, vapina
Silmät	
Yleinen:	Kipu silmässä

Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto	
Yleinen:	Punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Yskä, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tunteukset nenässä, rinorrea
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen:	Ripuli, aftoosinen suutulehdus, keuhkosi, suun haavaumat, epämiellyttävät tunteukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Dyspepsia, ientulehdus
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kuiva iho
Yleinen:	Kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, akne, eryteema
Melko harvinainen:	Yleisheikkyysoireet, makulopapulaarinen ihottuma, ihon hilseily, pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon värjäytyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Lihaskipu, nivelkipu
Yleinen:	Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, selkäkipu
Melko harvinainen:	Lihasten kontraktuura, lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinta	
Melko harvinainen:	Naiset: Dysmenorrea
Yleisoireet ja antotapikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan punoitus, väsymys, kuume, vilunväreet, influenssan kaltainen sairaus, astenia, kipu, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Pistokohdan reaktio, pistokohdan kutina, pistokohdan ihottuma, pistokohdan kuivuus, pistokohdan kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvunopeuden hidastuminen (pituuden ja/tai painon vähentyminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidea stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasvasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Melko harvinainen:	Ruhje

[§]luokkavaikutus alfainterferoni-valmisteilla – raportoitu aikuisilla ja lapsilla tavanomaisen interferonihoidon yhteydessä; raportoitu PegIntron-hoidon yhteydessä aikuisilla.

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus lapsilla ja nuorilla

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia PegIntronin/ribaviriinin kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jopa 10,5 kertaa suositellun annoksen suuruisia annoksia on raportoitu. Suurin raportoitu vuorokausiannos on 1 200 mikrogrammaa yhtenä päivänä. PegIntronin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haattavaikutukset ovat yleisesti olleet PegIntronin tunnetun haattavaikutusprofiilin mukaisia. Tapahtumien vaikeusaste voi kuitenkin olla lisääntynyt. Lääkkeen emulsioinnin nopeuttamiseen käytettävistä tavanomaisista menetelmistä, esim. dialyysistä, ei ole osoitettu olevan hyötyä. PegIntronille ei ole olemassa erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi oireenmukainen hoito ja potilaan huolellinen seuranta ovat suositeltavia yliannostustapauksissa. Myrkytystietokeskuksen konsultointi on suositeltavaa, mikäli sellainen on käytettävissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Interferonit, ATC-koodi: L03AB10.

Rekombinantti interferoni alfa-2b on kovalentti konjugaatti monometoksyipolyetyleeniglykolin kanssa. Keskimääräinen substituutioaste on yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden. Keskimääräinen molekyynipaino on noin 31 300 daltonia, josta proteiiniosa muodostaa noin 19 300.

Vaikutusmekanismi

Sekä *in vitro* että *in vivo* tutkimukset osoittavat, että PegIntronin biologinen aktiivisuus on peräisin sen interferoni alfa-2b:stä.

Interferonin vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyyppin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Stauduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvellaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisena interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation sekä *in vitro* että *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää

muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiookykyisten virusten pääsyn solusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

PegIntronin farmakodynaamiikkaa arvioitiin nousevina kerta-annoksina terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa seurattiin suusta mitatun lämpötilan muutoksia, efektoriproteiinien kuten seerumin neopteriinin ja 2'5'-oligoadenylaattisyntetaasin (2'5'-OAS) pitoisuuksia, sekä valkosolujen ja neutrofiilien määrää. Koehenkilöillä, jotka saivat PegIntron-hoitoa, todettiin lievä annoksesta riippuva nousu kehon lämpötilassa. Annettaessa PegIntronia kerta-annoksina 0,25 – 2,0 mikrogrammaa/kg/viikko seerumin neopteriinipitoisuus suureni annosriippuvasti. Neutrofiilien ja valkosolujen määrän väheneminen neljännen viikon lopussa korreloi PegIntronin annoksen kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus – Aikuiset

Kolmoishoito PegIntronilla, ribaviriinilla ja bosepreviirilla

Tutustu bosepreviirin valmisteyhteenvedon.

Monoterapia PegIntronilla sekä kaksoishoito PegIntronilla ja ribaviriinilla

Aiemmin hoitamattomat potilaat

PegIntronilla on tehty kaksi keskeistä tutkimusta, joista toisessa (C/I97-010) annettiin PegIntronia yksinään ja toisessa (C/I98-580) yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

PegIntronin monoterapiatutkimuksessa yhteensä 916 aiemmin hoitamattomasta kroonisesta C-hepatiittia sairastavaa potilasta sai PegIntronia (0,5, 1,0 tai 1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) vuoden ajan, jonka jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Lisäksi 303 potilasta sai interferoni alfa-2b:tä (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) vertailevana valmisteena. Tämä tutkimus osoitti PegIntronin olleen parempi kuin interferoni alfa-2b (**taulukko 8**).

PegIntronin yhdistelmähoitotutkimuksessa 1 560 aiemmin hoitamattomasta potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmähoidoista:

- PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg/vrk), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sen jälkeen 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 514).
- Interferoni alfa-2b (3 MIU 11w) + ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk), (n = 505).

Tässä tutkimuksessa PegIntronin (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) ja ribaviriinin yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä (**taulukko 8**), erityisesti potilailla, joilla oli genotyyppi 1 infektio (**taulukko 9**). Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan PegIntronin tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla ribaviriiniannos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkittävästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriiniannos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 9**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 8 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (% potilaista, joilla HCV negatiivinen)

Hoito-ohjelma	PegIntron yksinään				PegIntron + ribaviriini		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Potilaiden lukumäärä	304	297	315	303	511	514	505
Vaste hoidon lopussa	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %

Pitkäkestoinen vaste	PegIntron yksinään				PegIntron + ribaviriini		
	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 mikrogrammaa/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 mikrogrammaa/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 mikrogrammaa/kg
I Interferoni alfa-2b 3 MIU
P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)
I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)
* p < 0,001 P 1,5 vs. I
** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Taulukko 9 Pitkäkestoinen hoitovaste PegIntron + ribaviriini (ribaviriinin annoksen, genotyyppin ja virusmäärän mukaan)

HCV-genotyyppi	Ribaviriinin annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	24 %	20 %
	> 10,6	48 %	54 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)
I/R Interferoni alfa-2b (3 MIU) + ribaviriini (1 000/1 200 mg)

Pelkällä PegIntronilla tehdyssä tutkimuksessa PegIntronin 0,5 mikrogrammaa/kg annoksella oli yleisesti vähemmän haitallista vaikutusta elämänlaatuun kuin PegIntronilla 1,0 mikrogrammaa/kg kerran viikossa tai interferoni alfa-2b:llä 3 MIU kolmesti viikossa.

Erilliseen tutkimukseen otettiin 224 genotyyppin 2 tai 3 potilasta. He saivat PegIntronia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia 800 mg–1 400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1 400 mg:n annoksen) (taulukko 10). 24 %:lla potilaista oli bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi (kokoell 3/4).

Taulukko 10 Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi HCV-genotyyppin ja virusmäärän mukaan*

	PegIntron 1,5 µg/kg kerran viikossa ja ribaviriini 800-1 400 mg/vrk		
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 ≤ 600 000 IU/ml	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)

> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttuivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämisä 5 % vs. 14 %, annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyyppi 1 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat PegIntronia 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia painon mukaan. Pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä pitkäkestoinen virologinen vaste oli 92 % (89/97). Tämän potilasryhmän hyvä vaste todettiin välianalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Aikaisempien rajallisten tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saavaa liittyä parempi pitkäkestoinen hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3 070 aiemmin hoitamattomaa, genotyyppi 1:n kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon aikana [PegIntron 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1 400 mg ribaviriiniannoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1 000–1 200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisen virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. taulukko 11).

Taulukko 11 Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Hoitoryhmä	N (määrä) potilaista		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribaviriini	PegIntron 1 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Vaste hoidon lopussa	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Taudin uusiutuminen	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR-potilailla, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(HCV-RNA PCR-määrittäminen, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml)

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtötasoon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samanlainen. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n häätämiseksi) omaavat potilaat, joita hoidettiin PegIntronilla (1,5 µg/kg) yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen verrattuna PegIntronia 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat PegIntronia 1,5 µg/kg yhdessä ribaviriinin kanssa ja joilla oli kirroosi,

normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Potilailla, joilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan, tauti uusiutui 24 %:lla.

Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus – Aiemmin hoitamattomat potilaat: Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Näiden ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. taulukko 12).

Taulukko 12 Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg PegIntronia ja 800-1 400 mg ribaviriinia

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoitoviikolla	Ei pitkäkestoista vastetta	Negatiivinen ennustava arvo	Vaste hoitoviikolla	Pitkäkestoisen vaste	Positiivinen ennustava arvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	30	392	54 % (392/730)
Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	206	165	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyypissä 1 hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyypissä 2, 3 hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esitetyt tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikolla 4 tai 12.

[†] Näitä kriteereitä on käytetty protokollassa: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $< 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $\geq 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Pelkkää PegIntronia saaneilla potilailla pitkäkestoisen hoitovasteen negatiivinen ennustava arvo oli 98 %.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 13**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomia, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko PegIntronia (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomia, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko PegIntronia (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) tai interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) ja ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 13 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	PegIntron (100 tai 150 µg/viikko) + ribaviriini (800–1 200 mg) ^d	Interferoni alfa-2b (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1 200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (37/86)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä, TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel-Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko PegIntronia ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko PegIntronia.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Histologinen vaste: Tutkimuksessa 1 otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saata joko 10 potilaalta 412:sta (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat PegIntron-hoidon yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja stabiili (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen. Genotyypin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittuminen parani merkittävästi.

PegIntron/ribaviriini uusintahoito potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Ei-vertailevassa tutkimuksessa 2 293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfainterferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahoitona PegIntronia, 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua ribaviriinia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisenä tai hoidon tehottomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 14**).

Taulukko 14 Uusintahoidon vasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen					
	interferoni alfa / ribaviriini		peginterferoni alfa / ribaviriini		Kaikki potilaat*
	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,5	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyyppi 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,5 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (19/176)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (175/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	76,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
META VIR Fibroosipisteet					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Virustilanteen virusmäärä					
Korkea virusmäärä (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Alhainen virusmäärä (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: (non-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettyä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2 286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tässä alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin > 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikuiset

Laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet PegIntronia (ribaviriinin kanssa tai ilman). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 327 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 3 potilaalla 366:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui.

Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on kaikilla potilailla 99 % (95 % CI: 98–100 %). Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan PegIntronilla (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Kliininen teho ja turvallisuus – pediatriiset potilaat

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä PegIntronia 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi 1 ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, PegIntronin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu taulukossa 15.

Taulukko 15 Pitkäkestoinen virologinen vaste (n^{a,b} (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107

	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Tiedot pitkäaikaistehosta – pediatriiset potilaat

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisien virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen peginterferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

5.2 Farmakokinetiikka

PegIntron on interferoni alfa-2b:n hyvin tunnettu polyetyleeniglykolimodifioitu ("pegyloitu") johdote, ja se koostuu lähinnä monopegyloiduista lajeista. PegIntronin puoliintumisaika plasmassa on pidempi kuin pegyloimattoman interferoni alfa-2b:n. PegIntron voi depegyloitua vapaaksi interferoni alfa-2b:ksi. Pegyloitujen isomeerien biologinen aktiivisuus on laadullisesti samanlainen mutta heikompaa kuin vapaan interferoni alfa-2b:n.

Kun PegIntronia annetaan ihon alle, suurimmat pitoisuudet seerumissa saavutetaan 15–44 tuntia annon jälkeen ja ne säilyvät jopa 48–72 tuntia annoksen ottamisesta.

PegIntronin C_{max} - ja AUC-arvot kohoavat annosriippuvasti. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 0,99 l/kg.

Toistuvilla annoksilla todetaan immunoreaktiivisten interferonien kertymistä. Biologisessa aktiivisuudessa on havaittavissa kuitenkin vain vähäinen lisääntyminen.

PegIntronin keskimääräinen (standardipoikkeama) eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia (13,3 tuntia) ja näennäinen puhdistuma 22,0 ml/h/kg. Mekanismi, jolla interferonien puhdistuma ihmisessä tapahtuu, ei ole täysin selvitetty. On kuitenkin oletettavaa, että pieni osa (noin 30 %) PegIntronin näennäisestä puhdistumasta perustuu munuaisten kautta tapahtuvaan eliminaatioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaispuhdistuma näyttää olevan 70 % PegIntronin kokonaispuhdistumasta. Kerta-annostutkimuksessa (1,0 mikrogrammaa/kg) potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, C_{max} , AUC ja puoliintumisaika kasvoivat suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen.

Kun PegIntronia on annettu toistuvina annoksina (1,0 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa neljän viikon ajan) PegIntronin puhdistuma aleni keskimäärin 17 prosenttia potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/minuutti) ja keskimäärin 44 prosenttia potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/minuutti) verrattuna koehenkilöihin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kerta-annostutkimuksista saatujen tietojen perusteella puhdistuma oli samanlainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet dialyysihoidossa sekä hemodialyysihoitoa saavilla. PegIntronin annosta monoterapiassa tulee käyttää pienillä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti, ei tule hoitaa PegIntronilla yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksoishoito tai kolmoishoito) (ks. kohta 4.3).

Johtuen interferonin farmakokinetiikan huomattavasta vaihtelusta eri potilailla, on suositeltavaa tarkkailla PegIntron-hoidon aikana huolellisesti niitä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

PegIntronin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

lääkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Ikä ei vaikuttanut PegIntronin farmakokinetiikkaan annettaessa 1,0 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena ihon alle. Tutkimustiedon perusteella näyttää siltä, että PegIntronin annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Pediatriset potilaat

PegIntronin ja ribaviriinin (kapseleiden ja oraaliuoksen) toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen PegIntronia 60 µg/m²/viikko, altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 µg/kg/viikko.

Interferonia neutraloivat tekijät

Interferonia neutraloivien tekijöiden määritykset suoritettiin kliinisessä tutkimuksessa PegIntronin saaneiden potilaiden seeruminäytteistä. Interferonia neutraloivat tekijät ovat vasta-aineita, jotka vievät interferonin tehon viruksia vastaan. Neutraloivien tekijöiden kliininen ilmaantuvuus potilaille, jotka saivat PegIntronia 0,5 mikrogrammaa/kg, on 1,1 %.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

PegIntron

Apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten kesto rajoitettiin neljään viikkoon johtuen anti-interferonivasta-aineiden ilmaantumisesta useimpiin apinoille.

PegIntronilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä. Todennäköisesti myös PegIntronilla on sama vaikutus. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu. Ennen käyttöä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon koe-eläimillä tai ihmisillä (ks. kohdasta 4.6 tarkemmat tiedot vaikutuksesta raskauteen ja imetykseen ihmisellä). PegIntronilla ei ole osoitettu olevan genotoksisia ominaisuuksia.

PegIntronista metaboliittina *in vivo* vapautuvan monometoksyipolyetyleeniglykolin (mPEG) suhteellinen turvallisuus on osoitettu prekliinisissä kerta-annos- ja pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa jyrsijöillä ja apinoilla normaaleissa alkion ja sikiön kehitystä selvittävissä tutkimuksissa sekä *in vitro* mutageenisuustutkimuksissa.

PegIntron ja ribaviriini

Käytellessä yhdessä ribaviriinin kanssa PegIntron ei aiheuttanut sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aineiden havaittu jommallakummalla aineella yksinään. Tärkein hoitoon liittyvä muutos oli palautuva, heikko tai kohtalainen anemia, jonka vaikeusaste oli suurempi kuin jommankumman vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvittäisiin PegIntron-hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos PegIntronia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ennen käyttövalmiiksi saattamista

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätävä.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Sekä kuiva-aine että liuotin on pakattu kaksisäiliöiseen sylinteriampulliin (tyyppi I piilasia), ja ne erottaa bromobutyylimäntä. Sylinteriampulli on toisesta päästä suljettu polypropyleenikorkilla, jossa on bromobutyylimäntä ja toisessa päässä on bromobutyylimäntä.

PegIntron on saatavana:

- 1 esitäytetty kynä (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioestettä varten, 1 neula (paikoilleen painettava neula), 2 puhdistuspyyhettä;
- 4 esitäytettyä kynää (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioestettä varten, 4 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 8 puhdistuspyyhettä;
- 12 esitäytettyä kynää (CLEARCLICK) sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektioestettä varten, 12 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 24 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

PegIntron esitäytetty kynä otetaan jääkaapista ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi (ei yli 25 °C).

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 50 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 80 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 100 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 120 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä (CLEARCLICK) saatetaan käyttövalmiiksi kaksisäiliöisessä sylinteriampullissa olevalla liuottimella (injektionesteisiin käytettävä vesi), jolloin saadaan 0,5 ml liuosta. Pieni määrä PegIntron-liuosta katoaa hävikkinä, kun annosta mitataan ja pistetään. Siksi jokaisessa esitäytetyssä kynässä on ylimäärä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektionestettä. Käyttövalmiin liuoksen pitoisuus on 150 mikrogrammaa/0,5 ml.

PegIntron pistetään ihon alle, kun jauhe on ohjeiden mukaan liuotettu käyttövalmiiksi ja neula kiinnitetty paikalleen sekä annos valittu. Pakkausselosteen liitteenä on yksityiskohtaiset kuvalliset käyttöohjeet.

Ennen annostelua on syytä tutkia käyttövalmis injektioneste silmämääräisesti, kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet. Injektionesteen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, valmistetta ei tule käyttää. Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt liuos ja PegIntron esitäytetty kynä on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.5.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvetöön kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA KOKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 50 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, jossa saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
50 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA PARHAIMMILLA OLEVILLA ANTOREITTEILLÄ ANTOREITIT

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/001 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/131/002 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/131/003 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/131/004 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/005 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/131/026 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. VEIKINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PegIntron 50 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron 50 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 80 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, jossa saadaan ohjeen mukaan liuotettuna 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
80 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA PAKVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/006 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/131/007 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/131/008 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/131/009 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/010 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/131/027 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. VÄRINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PegIntron 80 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron 80 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 100 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, joka sisältyy ohjeen mukaan liuotettuna 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
100 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA PARHAIN KÄYTTÖTAPA (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Eläinlasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/011 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/131/012 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhke)
EU/1/00/131/013 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/131/014 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/015 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/131/028 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. NÄKÖALAINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PegIntron 100 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron 100 mikrogrammaa –kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 120 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, joka sekoitetaan ohjeen mukaan liuotettuna 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
120 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA PARAVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/016 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/131/017 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/018 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/131/019 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/020 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/131/029 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. NÄKÖALAINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PegIntron 120 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron 120 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 150 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä, joka sisällytetään ohjeen mukaan liuotettuna 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Yksi liuotinampulli sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli
1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektoruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia
4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektoruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä
6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia
12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektoruiskua, 24 injektioneulaa
ja 12 puhdistuspyyhettä
150 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA PARHAIMMILLA OLOSUOLILLA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/021 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli)
EU/1/00/131/022 (1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 liuotinampulli, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe)
EU/1/00/131/023 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia)
EU/1/00/131/024 (4 kuiva-aineinjektiopulloa, 4 liuotinampullia, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/025 (6 kuiva-aineinjektiopulloa, 6 liuotinampullia)
EU/1/00/131/030 (12 kuiva-aineinjektiopulloa, 12 liuotinampullia, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. LÄÄKELÄÄKKEEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PegIntron 150 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron 150 mikrogrammaa – kuiva-aineinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PegIntron – liuotinampulli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin PegIntronia varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,7 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektioneesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
50 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVIKKEISSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/031 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/032 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/034 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJE

16. TIEDOT LÄÄKEVALMISTEKIRJOITUKSELLE

PegIntron 50 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TIIVYUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektioneisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
80 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVIKKEISSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/035 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/036 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/038 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJE

16. TIEDOT TUNNISTEKIRJOITUKSELLE

PegIntron 30 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TIIVYUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektioneesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
100 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVIKKEISSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/039 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/040 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/042 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJE

16. TIEDOT TUNNISTEKIRJOITUKSELLE

PegIntron 100 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TIIVYUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
120 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVIKKEISSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/043 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/044 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/046 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJE

16. TIEDOT TUNNISTEKIRJOITUKSELLE

PegIntron 120 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TIIVYUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
peginterferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää tarpeellisen määrän peginterferoni alfa-2b:tä, josta ohjeiden mukaan liuottamalla saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml peginterferoni alfa-2b:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti, sakkaroosi ja polysorbaatti 80. Liuotin: injektioneesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitötetty kynä
1 kynä (CLEARCLICK), 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä
4 kynää (CLEARCLICK), 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä
12 kynää (CLEARCLICK), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
150 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVIKKEISSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, käytä käyttövalmis liuos heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C–8 °C).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Annoksen pistämisen jälkeen hävitä kynä asianmukaisessa astiassa.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/131/047 (1 kynä, 1 injektioneula ja 2 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/048 (4 kynää, 4 injektioneulaa ja 8 puhdistuspyyhettä)
EU/1/00/131/050 (12 kynää, 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJE

16. TIEDOT LÄÄKEVALMISTEKIRJOITUKSELLE

PegIntron 150 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kynän etiketti - PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin
peginterferoni alfa-2b
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TIIVYUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

Kynä (CLEARCLICK)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
peginterferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä PegIntron on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PegIntronia
3. Miten PegIntronia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PegIntronin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PegIntron on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on proteiini nimeltään peginterferoni alfa-2b. Se kuuluu lääkeaineluokkaan, jota kutsutaan interferoneiksi. Elimistösi puolustusjärjestelmä tuottaa interferoneita, jotka auttavat vastustamaan tulehduksia ja vakavia sairauksia. Tämä lääkevalmiste annostellaan elimistösi pistoksena ja se vaikuttaa yhdessä puolustusjärjestelmäsi kanssa. Tätä lääkettä käytetään kroonisen C-hepatiitin eli maksan virusinfektion hoitoon.

Aikuiset

Tämän lääkkeen, ribaviriinin ja bosepreviirin yhdistelmää suositellaan tiettytyyppisen kroonisen C-hepatiittivirusinfektion (C-hepatiitin) hoitoon 18 vuotta täyttäneille aikuisille. Sitä voidaan käyttää aikuisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen C-hepatiittiin, tai aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet interferoneita tai pegyloituja interferoneita.

Tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa suositellaan 18 vuotta täyttäneille aikuisille, joita ei ole hoidettu aiemmin näillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien aikuiset, joilla on myös kliinisesti stabiili HIV-infektio (immuunikatovirus). Tätä yhdistelmää voidaan käyttää myös aikuisille, joiden hoito alfa-interferonin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla tai pelkällä alfainterferonilla on aiemmin epäonnistunut.

Jos sinulla on terveysongelmia, jonka vuoksi ribaviriinin käyttö on riskialtista tai jos sinulla on aiemmin ollut ongelmia sen ottamisessa, lääkäri voi todennäköisesti määrätä tätä lääkettä yksinään.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joiden kroonista C-hepatiittia ei ole aiemmin hoidettu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PegIntronia

Älä käytä PegIntronia

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- olet/lapsi on **allerginen** peginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet/lapsi on **allerginen** jollekin interferonille.
- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **sydänsairaus**, joka ei ole pysynyt hyvin hallinnassa viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana.
- sinulla/lapsella on vaikeita terveysongelmia, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- sinulla/lapsella on autoimmuunihepatiitti tai jokin muu **immuunijärjestelmän** sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää.
- sinulla/lapsella on vaikea **maksasairaus**, joka ei ole hallinnassa (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulla/lapsella on **kilpirauhasen sairaus**, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- sinulla/lapsella on **epilepsia**, kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan **telbivudiinilla** (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja PegIntron").

Et saa käyttää PegIntronia, jos jokin edellä kuvatuista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Lapset ja nuoret **eivät saa käyttää** tätä lääkettä myöskään, jos heillä on ollut **vakavia hermostollisia tai psyykkisiä ongelmia**, kuten **vaikea masennus** tai **itsetuhoajatuksia**.

Muistutus: Lue kohta "Älä ota" myös **ribaviriinin** ja **bosepreviinin** pakkausselosteista ennen kuin käytät niitä yhdistelmähoitona tämän lääkkeen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyysoireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä** tai olet/lapsi on **väärinkäyttänyt päihteitä** (esim. alkoholi tai huumeet).
Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psykiatrinen sairaus (ks. edellä kohta "Älä käytä PegIntronia").
- saat/lapsi saa hoitoa **psykkiseen sairauteen** tai olet/lapsi on aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien **masennukseen** (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai **itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen** (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").
- sinulla/lapsella on joskus ollut **sydänkohtaus** tai **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **munuaissairaus**, lääkäri saattaa määrätä tavanomaista pienemmän annoksen ja tarkkailla munuaisten toiminnasta kertovia veriarvoja säännöllisesti hoidon aikana. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, lääkäri tarkkailee sinua tai hoitamaasi lasta huolellisesti punasolujen määrän alenemisen varalta.
- sinulla/lapsella on **kirroosi** tai muu **maksasairaus** (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulle/lapselle ilmaantuu **vilustumisen** tai muun hengitystietulehduksen oireita kuten **kuumetta, yskää** tai **hengitysvaikeuksia**.
- sinulla/lapsella on **sokeritauti (diabetes)** tai **korkea verenpaine**, lääkäri saattaa määrätä sinut tai hoitamaasi lapsen silmätarkastukseen.
- sinulla/lapsella on ollut jokin **vakava sairaus, jolla oli vaikutus hengitykseen tai vereen**.
- sinulla/lapsella on ihosairaus, **psoriaasi** tai **sarkoidoosi**, joita tämän lääkkeen käyttö saattaa pahentaa.
- suunnittele **raskautta**, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.

- jos sinulle/lapselle on tehty **elinsiirto**, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
 - jos sinua/lasta hoidetaan myös **HIV:n** vuoksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja PegIntron”).
 - jos sinulla/lapsella on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin.
- Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä ongelmia on raportoitu tätä lääkettä ja ribaviriinia yhdistelmähoidona saavilla potilailla. Sinulle saattaa kehittyä **iensairaus**, joka saattaa johtaa hampaiden lähtemiseen. Sinulle voi ilmaantua myös **suun kuivumista** tai **oksentelua**, jotka voivat vahingoittaa hampaita. On tärkeää harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä, huuhtoa suu oksentamisen jälkeen ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaat.

Jotkut potilaat saattavat kokea hoidon aikana **silmäongelmia** tai harvoissa tapauksissa menetystä näkökyvyn. Lääkärin tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Jos havaitset muutoksia näkökyvyssä, kerro lääkärille ja silmät on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat tulevaisuudessa johtaa silmäongelmiin (esim. diabetes tai korkea verenpaine), silmäsi pitää tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmiin liittyvä ongelma pahenee tai jos sinulle tulee uusia silmäoireita, hoitosi lopetetaan.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan PegIntron-hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta varmistutaan, että saamasi hoito on turvallinen ja tehokas.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja PegIntron

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai vitamiineja/ravintolisiä sekä lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.
 - olet samanaikaisesti **immuunikatoviruksen** kantaja (HIV-positiivinen) sekä **hepatiitti C -viruksen** (HCV) kantaja ja saat HIV-läkkeitä [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta.
 - o Tämän lääkkeen käyttö yhdessä ribaviriinin ja HIV-läkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien riskiä: punasolujen, valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen. Potilailla, joilla on edennyt maksasairaus ja jotka saavat HAART-hoitoa, maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Tämän vuoksi pelkästään tämän lääkkeen tai tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.
- Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako ribaviriini näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää ribaviriinihoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja tätä lääkettä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja tämän lääkkeen käyttöä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa ei siksi suositella.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

- käytät **telbivudiinia**. Jos otat **telbivudiinia** samanaikaisesti tämän lääkkeen tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat

voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti telbivudiinin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Tämän lääkkeen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Tyttöjen ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

Ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sinun ja partnerisi tulee olla **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa.

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen** ja käytät ribaviriinia: raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**:
älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet **käytä kondomia**. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tämä lääkeaine rintamaitoon. Siksi sinun ei pidä **imettää**, jos käytät tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Muistutus: Lue kohta ”Raskaus ja imetys” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämän lääkkeen käyttö tekee sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

PegIntron sisältää sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten PegIntronia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta

Lääkäri on määrittänyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon mukaan. Annosta voidaan tarpeen mukaan muuttaa hoidon aikana.

Tämä lääke annetaan pistoksena ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se pistetään lyhyellä injektioneulalla aivan ihon alla olevaan rasvakudokseen. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan liuoksen valmistamisessa ja

pistoksen antamisessa. **Yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen antamisesta ihon alle ovat tämän selosteen lopussa (ks. kohta ”Miten pistät PegIntronin itse”).**

Injektionesteisiin käytettävä vesi ja PegIntron kuiva-aine on pakattu erillisiin ampulleihin. Valmista annos juuri ennen pistämistä lisäämällä injektionesteisiin käytettävä vesi PegIntron kuiva-aineeseen ja käytä annos välittömästi. Tarkastele liuosta huolellisesti ennen pistämistä. Liuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt (väri on muuttunut alkuperäisestä) tai jos siinä on hiukkasia. Hävitä pistämisen jälkeen injektiopulloon mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos. Katso hävitysohjeet kohdasta 5 ”PegIntronin säilyttäminen”.

Pistä tämä lääke kerran viikossa aina samana viikonpäivänä. Pistäminen viikoittain aina samaan aikaan päivästä helpottaa muistamaan annoksen ottamisen.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä ylitä suositeltua annosta ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos lääkäri on määrännyt tätä lääkettä sinulle yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa, lue ribaviriinin ja bosepreviirin pakkausselosteet, ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon.

Aikuiset – PegIntron yhdistelmähoidossa

Kun tätä lääkettä annetaan yhtä aikaa ribaviriinin kanssa, tavallisimmin käytetty annos on 1,5 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi voi olla pienempi munuaistesesi toiminnasta riippuen.

Aikuiset – pelkkä PegIntron

Kun tätä lääkettä annetaan yksinään, tavallisin annos on 0,5 tai 1,0 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa kuuden kuukauden – yhden vuoden ajan. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi saattaa munuaistesesi toiminnasta riippuen olla pienempi. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.

Käyttö 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille

PegIntronia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. PegIntron-annos lasketaan pituuden ja painon mukaan. Lääkäri määrää oikean annoksen sinulle tai hoitamallesi lapselle. Sinun tai hoitamasasi lapsen hoidon kesto on jopa yksi vuosi lääkäriin laskinnan mukaan.

Kaikki potilaat

Jos pistät tämän lääkkeen itse, varmista, että määrätty annos on selvästi merkitty saamaasi pakkaukseen.

Jos käytät enemmän PegIntronia kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä sinun tai hoitamasasi lapsen lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat ottaa PegIntronia

Ota/anna annos tätä lääkettä heti muistettuasi, mutta vain jos unohtamastasi annoksesta on kulunut korkeintaan 1-2 päivää. Jos seuraavan pistoksen aika on hyvin lähellä, älä korvaa unohtamaasi annosta kaksinkertaisella annoksella, vaan jatka hoitoa kuten tavallisesti.

Jos olet epävarma, ota yhteyttä sinun tai hoitamasasi lapsen lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia tässä mainittuja haittavaikutuksia ei ilmenekään, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin hoitoa. Kun käytetään pelkästään tätä lääkettä, jotkut näistä haittavaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole ilmennyt ollenkaan.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut henkilöt masentuvat käyttäessään tätä lääkettä joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja toisinaan heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan muita ihmisiä kohtaan). Jotkut ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Pyydä jotain perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 1–5,5 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista ilmenee hoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- hengitysvaikeuksia (mukaan lukien hengästyneisyys),
- masentuneisuus,
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä, heitehuimaus,
- vaikea mahakipu tai -kouristus,
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen,
- kipeät tai tulehtuneet lihakset (toisinaan voimattomuus).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- rintakipu, sydämen sykkeen muutokset,
- sekavuus,
- vaikeus pysyä valppaana, tunnotonisuus tai pistelyn tunne,
- kipu alaselässä tai kyljessä, virtsaamisvaikeudet,
- ongelmat silmissä tai näkökykyssä tai kuulossa,
- ihon tai limakalvon vaikea kutkuvuus tai punoitus,
- vaikea verenvuoto nenästä, ikenissä tai muualla elimistössä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- halu vahingoittaa itseä,
- aistiharhat.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- kouristuskohtaus,
- veritauti tai verihyytymiä ulosteessa (tai mustat, tervamaiset ulosteet).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- halu vahingoittaa muita.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on raportoitu **aikuisilla**:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- masentuneisuus, ärtyneisyys, nukkumisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, mielialan vaihtelut,
- päänsärky, heitehuimaus, väsymyksen tunne, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, virusinfektio, heikkous,
- hengitysvaikeudet, nielutulehdus (kurkkukipu), yskä,

- vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ruokahalun väheneminen, painon aleneminen, suun kuivuminen,
- hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, ärsytys tai punoitus (ja harvinaisena ihovaurio) pistokohdassa,
- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyä),
- nivel- ja lihaskipu, lihas- ja luukipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, virtsahapon ylimäärä veressä (kuten kihdissä), alhainen veren kalsiumpitoisuus,
- vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä saattaa aiheuttaa hermostuneisuutta, heikentää lämmönsietokykyä ja aiheuttaa liikkaköylä, painon alenemista, sydämen tykytystä ja vapinaa), rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), janon tunne,
- muuttunut tai aggressiivinen käytös (kohdistuu toisinaan muihin), levottomuus, hermostuneisuus, unisuuden tunne, univaikeudet, poikkeavat unet, kiinnostuksen puute, seksuaalisen kiinnostuksen puute, erektio-ongelmat, ruokahalun lisääntyminen, sekavuus, käsien vapina, koordinaatiokyvyn heikentyminen, huimaus (kiertävä tunne), tunnottomuus, kivun tai pistelyn tunne, tuntoaistin muutokset, lihasjännitys, kipu raajoissa, niveltulehdus, migreeni, lisääntynyt hikoilu,
- kipu tai infektio silmässä, näön sumentuminen, silmien kurvotus tai vetisyys, muutokset kuulossa tai kuulon menetys, korvien soiminen,
- sivuontelotulehdus (sinuiitti), hengitystieinfektiot, tukkoisuus tai vuotava nenä, vaikeus puhua, nenäverenvuoto, yskänrokko (herpes simplex), sinetti- tai bakteeri-infektiot, korvatulehdus tai korvasärky,
- ruoansulatusvaivat, närästys, punoitus tai haavat suussa, polttava tunne kielessä, punoittavat tai vuotavat ikenet, ummetus, ilmavaivat, vatsan alueen turvotus, peräpukamat, kipeä kieli, makuuain muutos, hammasongelma, elämäntönn liiallinen kuivuminen, maksan suurentuminen,
- psoriaasi, herkkyys auringonvalolle, ihottuma, jossa koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriöt, kasvojen turvotus, käsien tai jalkojen turvotus, ekseema-tyyppinen ihottuma (tulehtunut, punoittava, kutiseva ja kuiva iho, jolla mahdollisesti vuotavia leesioita), akne, nokkosrokko, poikkeava karnan rakenne, kynsien häiriö, kipu pistokohdassa,
- vaikea, epäsäännöllinen tai puuttuva kuukautiskierto, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen tai munasarjojen vaivat, kipu rinnoissa, seksuaalisuuden ongelma, eturauhasen ärsytys, lisääntynyt virtsaamistarve,
- rintakipu, kipu oksella kyljessä, huonovointisuus, korkea tai alhainen verenpaine, heikkouden tunne, punastuminen, sydämen tykytys, nopea sydämen syke.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- itsensä, itsemurhan yritys, itsetuhoajatukset, paniikkikohtaus, harhakuvitelmat, aistiharhat,
- yliherkkyysreaktio lääkkeelle, sydänkohtaus, haimatulehdus, luukipu ja diabetes mellitus (sokeritauti),
pumpulipalloläikät silmissä (valkeat saostumat verkkokalvolla).

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- diabeettinen ketoasidoosi (välitöntä hoitoa vaativa tila, joka johtuu huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen seurauksena vereen kertyneistä ketoaineista),
- kouristukset ja kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielen häiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet),
- silmäongelmat mukaan lukien näkökyvyn muutokset, verkkokalvon vauriot, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus,
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epänormaali sydämen lyöntirytm, perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), lihaskudoksen ja ääreishermoston tulehdus tai rappeutuminen, munuaisongelmat,

- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Hyvin harvinaiset häiritsevät vaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- aplastinen anemia, aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma), toksinen epidermaalinen nekrolyysi / Stevens-Johnsonin oireyhtymä / erythema multiforme (kirjo ihottumia, joiden vaikeusaste vaihtelee kuolemaan asti ja joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihon kuoriutumista taudin vaivaamalla ihoalueella).
- tajunnan menetystä on esiintynyt alfainterferonien käytön yhteydessä hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla.

Häiritsevät vaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- puhdas punasoluaplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt). Tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.
- kasvohalvaus (kasvojen toisen puolen voimattomuus ja roikkuminen), vaikea allergiset reaktiot kuten angioedeema (allerginen ihosairaus, jolle on tunnusomaista laikukas paikallinen turvotus iholla ja ihonalaisessa kerroksessa, limakalvoilla ja joskus sisäelimissä), anafilia (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), perikardiaalinen effuusio (nesteen kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvakalvojen ja selkäytimen kalvoihin), kielen värimuutos.
- toisten henkeä uhkaavat ajatukset.
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen).
- keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Häiritsevä vaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia PegIntron-hoidon aloittamisen jälkeen.
- B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla.

Jos olet **aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HAART-hoitoa**, tämän lääkkeen ja ribaviriinin lisäminen hoitoon saattaa suurentaa maitohapposidoosin, maksan vajaatoiminnan sekä veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla (aikuisilla), jotka saavat HAART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia muita (ei lueteltu yllä) häiritsevät vaikutuksia tämän lääkkeen ja ribaviriinikapseleiden yhdistelmähoitoaikana:

- suun kandidiaasi (hiivatulehdus),
- rauta-aineenvaihdunnan heikentyminen,
- CD4-lymfosyyttien vähentyminen,
- ruokahalun väheneminen,
- selkäsärky,
- maksatulehdus,
- kipu raajoissa,
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Häiritsevät vaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia häiritsevät vaikutuksia on esiintynyt **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleiset häiritsevät vaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahalun menetys, heitehuimaus, päänsärky, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu,
- hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kipu nivelissä ja lihaksissa, pistokohdan punoitus,

- ärtyisä olo, väsymyksen tunne, huonovointisuus, kipu, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, heikkouden tunne, kasvunopeuden hidastuminen (pituus ja paino ikään nähden),
- veren punasolujen määrän vähentyminen, joka saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistus, heitehuimaus.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- sieni-infektiot, vilustuminen, yskänrokko, nielutulehdus (kipeä kurkku), sivuontelotulehdus (sinuiitti), korvatulehdus, yskä, kurkkukipu, vilun tunne, kipu silmässä,
- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihytuleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, rauhasten turvotus (imusolmukkeiden turvotus), veren kilpirauhaskokeen poikkeavuus, vähentynyt kilpirauhasen toiminta, minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä,
- halu tai yritys vahingoittaa itseään, aggressiivinen käytös, levottomuus, kiukkuisuus, mielialan vaihtelut, hermostuneisuus tai levottomuus, masentuneisuus, tuskaisuus, nukkumisvaikeudet, tunne-elämän epävakaisuus, huonolaatuinen uni, unisuuden tunne, tarkkaavaisuuden häiriö,
- makuaistin muutos, ripuli, vatsavaivat, kipu suussa,
- pyörtyminen, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytmäisyys, punoitus, nenäverenvuoto,
- suun haavaumat, huulten rohtuminen ja suupieltien halkeamat, ihottuma, ihon punoitus, kutina, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), akne,
- selkäkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, putoamishäiriön kuivuminen, kipu, ihottuma, ärsytys tai kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- virtsaamisvaivat, lisääntynyt virtsaamistarve, proteiinin erittyminen virtsaan, kivuliaat kuukautiset,
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), mahalahan ja suolen limakalvon tulehdus, ientulehdus, maksan suurentuminen,
- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, melko, painajaiset, vapina, vähentynyt kosketustunto, tunnettomuus tai pistelyn tunne, yhden tai useamman hermon säteilevä kipu, uneliaisuus,
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, silmien kutina, kipu silmässä, näön sumentuminen, valoyliherkkyys,
- alhainen verenpaine, kalpeus, epämukava tunne nenässä, nenän vuotaminen, hengityksen vinkuminen, hengityksen vaikeutuminen, kipu tai epämukava tunne rinnassa,
- ihon punoitus, turvotus tai kipu, vyöruusu, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy kohollaantuneita läiskäjä, ihon värjäytyminen, ihon hilseily, lihaskudoksen lyheneminen, lihasten nykiminen, kipu kasvoissa, mustelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Ohjeistus aikuisille potilaille, joille on määrätty tämän lääkkeen, bosepreviirin ja ribaviriinin kolmoishoito: Lue näiden lääkkeiden pakkausselosteen kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

5. PegIntronin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. tai EXP).

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (liuos, jonka valmistit lisäämällä injektionesteisiin käytettävää vettä PegIntron kuiva-aineeseen) pitää käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kuiva-aineessa värjäytymistä. Kuiva-aineen pitää olla valkoista. Käyttövalmiiksi sekoitetun injektionesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia, älä käytä valmistetta. PegIntron-injektiopullot on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PegIntron sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä injektiopullosta saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä injektiopullosta saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä injektiopullosta saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä injektiopullosta saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Yksi injektiopullo sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä injektiopullosta saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

- Muut aineet ovat:

Kuiva-aine: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti; sakkaroosi ja polysorbaatti 80.

Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääke on injektiokuiva-aine ja liuotin (neste), liuosta varten.

Valkoinen jauhe on 2 ml:n lasisessa injektiopullossa ja kirkas ja väritön liuotin on 2 ml:n lasiampullissa.

PegIntron on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 1 ampulli liuotinta;
- 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 1 ampulli liuotinta, 1 injektioruisku, 2 injektioneulaa ja 1 puhdistuspyyhe;
- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 4 ampullia liuotinta;

- 4 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 4 ampullia liuotinta, 4 injektioruiskua, 8 injektioneulaa ja 4 puhdistuspyyhettä;
- 6 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten ja 6 ampullia liuotinta;
- 12 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, 12 ampullia liuotinta, 12 injektioruiskua, 24 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 email@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
 Τηλ: +30 210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Miten pistät PegIntronin itse?

Terveydenhoitohenkilökunta neuvoo sinua tämän lääkkeen pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii. Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää tämän lääkkeen. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo PegIntron-injektiokuiva-ainetta
- ampulli injektionesteisiin käytettävää vettä, liuotin PegIntron-injektionesteen valmistamista varten
- 1 ml:n injektoruisku
- pitkä neula (esim. 0,8 x 40 mm [21 G, 1,5 tuumaa]), jolla injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään PegIntron-injektiokuiva-ainepulloon
- lyhyt neula (esim. 0,3 x 13 mm [30 G, 0,5 tuumaa]) pistoksen antamiseen ihon alle
- puhdistuspyyhe

Pese kätesi huolellisesti.

PegIntron-injektiokuiva-aineen liuottaminen

Ennen liuottamista tämä lääke on joko valkoista, tabletin muotoista kiinteää ainetta, joka on kokonaisena tai paloina, tai valkoista jauhetta.

Kun koko määrä liuotinta yhdistetään koko määrään PegIntron-injektiokuiva-ainetta, valmiin liuoksen pitoisuus on oikea ja siitä voidaan mitata tarvitsemasi annos (ts. 0,5 ml:ssa liuosta on nimilipun mukainen määrä ainetta).

Tämän lääkkeen injektio-liuoksen valmistamisessa, annoksen mittaamisessa ja pistämisessä katoaa hävikkinä pieni määrä liuosta. Jokaisessa injektiopullossa on silloin määrä liuotinta ja PegIntron-kuiva-ainetta, jotta varmasti saadaan nimilipun mukainen annos 0,5 ml:ssa PegIntron-injektio-liuosta.

- Poista PegIntron-injektiopullon suojakorkki.
- Puhdista injektiopullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Voit säilyttää pyyhkeen pistokohdan pyyhkimistä varten.
- Ota injektoruisku pakkauksesta. **Älä koske ruiskun kärkeä.**
- Ota pitkä neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.
- Poista neulan suojus koskematta neulan ja pidä kädessäsi ruiskua, jossa neula on kiinni.
- Taputa kevyesti liuotinampullin pohjaa varmistaaksesi, että kaikki neste on ampullin pohjalla.
- Katkaise liuotinampullin kaula.
- Vie neula liuotinampullin ja vedä kaikki ampullissa oleva vesi ruiskuun.
- Työnnä neula PegIntron-injektiopullon kumitulpan läpi. Vie varovaisesti neulan kärki kiinni pullon sisäseinämään koskematta käsilläsi puhdistettua pullon tulppaa.
- Ruiskuta liuotinampullin **HITAASTI** pitkin pullon sisäseinämää. Vältä ruiskuttamasta suoraan valkoiseen kiinteään aineeseen tai jauheeseen tai ruiskuttamasta nestettä liian nopeasti, sillä tällöin muodostuu pieni määrä ilmakuplia. Liuos saattaa olla samea tai poreileva muutaman minuutin ajan. Tämä kuuluu asiaan eikä anna aiheita huoleen.
- Jotta kaikki sisältö liukenisi, pyörittele PegIntron-injektiopulloa kevyesti ruiskun neuloineen ollessa kiinni injektiopullossa.
- **Älä ravista**, vaan kääntele pulloa kevyesti ylösalaisin kunnes kaikki pullossa oleva jauhe on liuennut.

Sisällön pitäisi nyt olla kauttaaltaan liuennut.

Pidä injektiopulloa ylösalaisin ja anna mahdollisten ilmakuplien nousta liuoksen pintaan. Kun kaikki ilmakuplat ovat nousseet liuoksen pinnalle, liuoksen tulisi olla kirkasta ja yläosassa pienten ilmakuplien muodostama rengas. Käytä liuos välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 24 tuntia.

PegIntron-annoksen mittaaminen käyttövalmiiksi sekoitetusta liuoksesta

Käännä toisessa kädessä olevat injektiopullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on PegIntron-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun hieman enemmän kuin lääkärin sinulle määräämän annoksen.

Pidä ruiskua neuloinen ylösalaisin olevassa injektiopullossa. Irrota ruisku pitkästä neulasta jättäen neula injektiopulloon ja koskematta ruiskun kärkeä. Ota lyhyt neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen. Ota suojus pois ruiskussa kiinni olevasta neulasta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputtele ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin ja aseta ruisku neuloinen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25 °C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkista käyttövalmis liuos silmämääräisesti ennen pistämistä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä (liuoksen alkuperäisen värin muuttumista) tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta. Tällaisia ovat reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua) ja vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi iho kohdasta, johon aiot pistää. Odota, että iho on kuivunut. Poista neulan suojus.

Nipistä kevyesti toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää.

Työnnä neula ihoon noin 45°kulmassa. Kun neula on ihossa, siirrä ihopoimua pitänyt kätesi pitämään kiinni ruiskun säiliöstä. Vedä mäntää hieman takaisinpäin toisella kädellä. Jos ruiskuun ilmaantuu verta, neula on osunut verisuoneen. Älä ruiskuta tähän kohtaan, vaan vedä neula ulos ja pistä uudelleen.

Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti.

Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä harsopätkällä tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo, ampulli ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
peginterferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä PegIntron on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PegIntronia
3. Miten PegIntronia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PegIntronin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PegIntron on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on proteiini nimeltään peginterferoni alfa-2b. Se kuuluu lääkeaineluokkaan, jota kutsutaan interferoneiksi. Elimistösi puolustusjärjestelmä tuottaa interferoneita, jotka auttavat vastustamaan tulehduksia ja vakavia sairauksia. Tämä lääkevalmiste annostellaan elimistösi pistoksena ja se vaikuttaa yhdessä puolustusjärjestelmäsi kanssa. Tätä lääkettä käytetään kroonisen C-hepatiitin eli maksan virusinfektion hoitoon.

Aikuiset

Tämän lääkkeen, ribaviriinin ja bosepreviirin yhdistelmää suositellaan tietyntyyppisen kroonisen C-hepatiittivirusinfektion (C-hepatiitin) hoitoon 18 vuotta täyttäneille aikuisille. Sitä voidaan käyttää aikuisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen C-hepatiittiin, tai aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet interferoneita tai pegyloituja interferoneita.

Tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa suositellaan 18 vuotta täyttäneille aikuisille, joita ei ole hoidettu aiemmin näillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien aikuiset, joilla on myös kliinisesti stabiili HIV-infektio (immuunikatovirus). Tätä yhdistelmää voidaan käyttää myös aikuisille, joiden hoito alfa-interferonin tai peginterferoni alfan ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla tai pelkällä alfainterferonilla on aiemmin epäonnistunut.

Jos sinulla on terveysongelmia, jonka vuoksi ribaviriinin käyttö on riskialtista tai jos sinulla on aiemmin ollut ongelmia sen ottamisessa, lääkäri voi todennäköisesti määrätä tätä lääkettä yksinään.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, joiden kroonista C-hepatiittia ei ole aiemmin hoidettu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PegIntronia

Älä käytä PegIntronia

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- olet/lapsi on **allerginen** peginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet/lapsi on **allerginen** jollekin interferonille.
- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **sydänsairaus**, joka ei ole pysynyt hyvin hallinnassa viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana.
- sinulla/lapsella on vaikeita terveysongelmia, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- sinulla/lapsella on autoimmuunihepatiitti tai jokin muu **immuunijärjestelmän** sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää.
- sinulla/lapsella on vaikea **maksasairaus**, joka ei ole hallinnassa (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulla/lapsella on **kilpirauhasen sairaus**, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- sinulla/lapsella on **epilepsia**, kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus.
- sinua/lasta hoidetaan **telbivudiinilla** (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja PegIntron").

Et saa käyttää PegIntronia, jos jokin edellä kuvatuista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Lapset ja nuoret **eivät saa käyttää** tätä lääkettä myöskään, jos heillä on ollut **vakavia hermostollisia tai psyykkisiä ongelmia**, kuten **vaikea masennus** tai **itsetuhoajatuksia**.

Muistutus: Lue kohta "Älä ota" myös **ribaviriinin** ja **boseprevirin** pakkausselosteista ennen kuin käytät niitä yhdistelmähoitona tämän lääkkeen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyysoireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta:

- sinulla/lapsella on ollut vaikeita **hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä** tai olet/lapsi on **väärinkäyttänyt päihteitä** (esim. alkoholi tai huumeet).
Tätä lääkettä ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea psykiatrinen sairaus (ks. edellä kohta "Älä käytä PegIntronia").
- saat/lapsi saa hoitoa **psykkiseen sairauteen** tai olet/lapsi on aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien **masennukseen** (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai **itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen** (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").
- sinulla/lapsella on joskus ollut **sydänkohtaus** tai **sydänvaivoja**.
- sinulla/lapsella on **munuaissairaus**, lääkäri saattaa määrätä tavanomaista pienemmän annoksen ja tarkkailla munuaisten toiminnasta kertovia veriarvoja säännöllisesti hoidon aikana. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, lääkäri tarkkailee sinua tai hoitamaasi lasta huolellisesti punasolujen määrän alenemisen varalta.
- sinulla/lapsella on **kirroosi** tai muu **maksasairaus** (muu kuin C-hepatiitti).
- sinulle/lapselle ilmaantuu **vilustumisen** tai muun hengitystietulehduksen oireita kuten **kuumetta, yskää** tai **hengitysvaikeuksia**.
- sinulla/lapsella on **sokeritauti (diabetes)** tai **korkea verenpaine**, lääkäri saattaa määrätä sinut tai hoitamaasi lapsen silmätarkastukseen.
- sinulla/lapsella on ollut jokin **vakava sairaus, jolla oli vaikutus hengitykseen tai vereen**.
- sinulla/lapsella on ihosairaus, **psoriaasi** tai **sarkoidoosi**, joita tämän lääkkeen käyttö saattaa pahentaa.
- suunnittele **raskautta**, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.

- jos sinulle/lapselle on tehty **elinsiirto**, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
 - jos sinua/lasta hoidetaan myös **HIV:n** vuoksi (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja PegIntron”).
 - jos sinulla/lapsella on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin.
- Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä ongelmia on raportoitu tätä lääkettä ja ribaviriinia yhdistelmähoidona saavilla potilailla. Sinulle saattaa kehittyä **iensairaus**, joka saattaa johtaa hampaiden lähtemiseen. Sinulle voi ilmaantua myös **suun kuivumista** tai **oksentelua**, jotka voivat vahingoittaa hampaita. On tärkeää harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä, huuhtoa suu oksentamisen jälkeen ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaat.

Jotkut potilaat saattavat kokea hoidon aikana **silmäongelmia** tai harvoissa tapauksissa menettää näkökyvyn. Lääkärin tulee tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Jos havaitset muutoksia näkökyvyssä, kerro lääkärille ja silmät on tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat tulevaisuudessa johtaa silmäongelmiin (esim. diabetes tai korkea verenpaine), silmäsi pitää tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana. Jos silmiin liittyvä ongelma pahenee tai jos sinulle tulee uusia silmäoireita, hoitosi lopetetaan.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan PegIntron-hoidon aikana normaalin enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta varmistutaan, että saamasi hoito on turvallinen ja tehokas.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja PegIntron

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai vitamiineja/ravintolisiä sekä lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.
 - olet samanaikaisesti **immuunikatoviruksen** kantaja (HIV-positiivinen) sekä **hepatiitti C -viruksen** (HCV) kantaja ja saat HIV-läkkeitä [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta.
 - o Tämän lääkkeen käyttö yhdessä ribaviriinin ja HIV-läkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien riskiä: punasolujen, valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen. Potilailla, joilla on edennyt maksasairaus ja jotka saavat HAART-hoitoa, maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Tämän vuoksi pelkästään tämän lääkkeen tai tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.
- Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako ribaviriini näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää ribaviriinihoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja tätä lääkettä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja tämän lääkkeen käyttöä samanaikaisesti ribaviriinin kanssa ei siksi suositella.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

- käytät **telbivudiinia**. Jos otat **telbivudiinia** samanaikaisesti tämän lääkkeen tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat

voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti telbivudiinin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Tämän lääkkeen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Tyttöjen ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana.

Ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sinun ja partnerisi tulee olla **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa.

- jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen** ja käytät ribaviriinia: raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**: älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet **käytä kondomia**. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tämä lääkeaine rintamaitoon. Siksi sinun ei pidä **imettää**, jos käytät tätä lääkettä. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Muistutus: Lue kohta ”Raskaus ja imetys” **ribaviriinin** pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämän lääkkeen käyttö tekee sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

PegIntron sisältää sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 0,7 ml:ssa liuosta, ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten PegIntronia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta

Lääkäri on määrittänyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon mukaan. Annosta voidaan tarpeen mukaan muuttaa hoidon aikana.

Tämä lääke annetaan pistoksena ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se pistetään lyhyellä neulalla aivan ihon alla olevaan rasvakudokseen. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan liuoksen valmistamisessa ja

pistoksen antamisessa. **Yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen antamisesta ihon alle ovat tämän selosteen lopussa (ks. LIITE PAKKAUSSELOSTEESEEN ”Miten PegIntron esitäytettyä kynää käytetään”).**

Valmista annos juuri ennen pistämistä ja käytä annos välittömästi. Tarkastele liuosta huolellisesti ennen pistämistä. Liuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt (väri on muuttunut alkuperäisestä) tai jos siinä on hiukkasia. Hävitä pistämisen jälkeen PegIntron esitäytetty kynä (CLEARCLICK) ja sinne mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos. Katso hävitysohjeet kohdasta 5 ”PegIntron-kynän säilyttäminen”.

Pistä tämä lääke kerran viikossa aina samana viikonpäivänä. Pistäminen viikoittain aina samaan aikaan päivästä helpottaa muistamaan annoksen ottamisen.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä ylitä suositeltua annosta ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos lääkäri on määrännyt tätä lääkettä sinulle yhdessä ribaviriinin tai ribaviriinin ja bosepreviirin kanssa, lue ribaviriinin ja bosepreviirin pakkausselosteet, ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon.

Aikuiset – PegIntron yhdistelmähoidossa

Kun tätä lääkettä annetaan yhtä aikaa ribaviriinin kanssa, tavallisimmin käytetty annos on 1,5 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi voi olla pienempi munuaistesesi toiminnasta riippuen.

Aikuiset – pelkkä PegIntron

Kun tätä lääkettä annetaan yksinään, tavallisin annos on 0,5 tai 1,5 mikrogrammaa painokiloa kohti kerran viikossa kuuden kuukauden – yhden vuoden ajan. Jos sinulla on munuaissairaus, annoksesi saattaa munuaistesesi toiminnasta riippuen olla pienempi. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen.

Käyttö 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille

PegIntronia annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. PegIntron-annos lasketaan pituuden ja painon mukaan. Lääkäri määrää oikean annoksen sinulle tai hoitamallesi lapselle. Sinun tai hoitamasasi lapsen hoidon kesto on jopa yksi vuosi lääkärin harkinnan mukaan.

Kaikki potilaat

Jos pistät tämän lääkkeen itse, varmista, että määrätty annos on selvästi merkitty saamaasi pakkaukseen.

Jos käytät enemmän PegIntronia kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä sinun tai hoitamasasi lapsen lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat ottaa PegIntronia

Ota/anna annos tästä lääkettä heti muistettuasi, mutta vain jos unohtamastasi annoksesta on kulunut korkeintaan 12 päivää. Jos seuraavan pistoksen aika on hyvin lähellä, älä korvaa unohtamaasi annosta kaksinkertaisella annoksella, vaan jatka hoitoa kuten tavallisesti.

Jos olet epävarma, ota yhteyttä sinun tai hoitamasasi lapsen lääkäriin tai apteekkikihenkilökuntaan.

Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia tässä mainittuja haittavaikutuksia ei ilmenekään, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin hoitoa. Kun käytetään pelkästään tätä lääkettä, jotkut näistä haittavaikutuksista ovat vähemmän todennäköisiä ja joitain ei ole ilmennyt ollenkaan.

Psykykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut henkilöt masentuvat käyttäessään tätä lääkettä joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja toisinaan heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet

aggressiivisesti (toisinaan muita ihmisiä kohtaan). Jotkut ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksiäsi muuttuvan. Pyydä jotain perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen tämän lääkkeen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 1–5,5 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista ilmenee hoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- hengitysvaikeuksia (mukaan lukien hengästyneisyys),
- masentuneisuus,
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä, heitehuimaus,
- vaikea mahakipu tai -kouristus,
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen,
- kipeät tai tulehtuneet lihakset (toisinaan voimakasta).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- rintakipu, sydämen sykkeen muutokset,
- sekavuus,
- vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuus tai pistelyn tunne,
- kipu alaselässä tai kyljessä, virtsaamisvaikeudet,
- ongelmat silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa,
- ihon tai limakalvon vaikea tai kivulias punoitus,
- vaikea verenvuoto nenässä, ikenässä tai muualla elimistössä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- halu vahingoittaa itseä,
- aistiharhat.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- kouristuskohtaus,
- verta tai verivyytymiä ulosteessa (tai mustat, tervamaiset ulosteet).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arvioimiseen):

halu vahingoittaa muita.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- masentuneisuus, ärtyneisyys, nukkumisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, mielialan vaihtelut,
- päänsärky, heitehuimaus, väsymyksen tunne, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, virusinfektio, heikkous,
- hengitysvaikeudet, nielutulehdus (kurkkukipu), yskä,
- vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ruokahalun väheneminen, painon aleneminen, suun kuivuminen,

- hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, ärsytys tai punoitus (ja harvinaisena ihovaurio) pistokohdassa,
- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyä),
- nivel- ja lihaskipu, lihas- ja luukipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, virtsahapon ylimäärä veressä (kuten kihdissä), alhainen veren kalsiumpitoisuus,
- vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä saattaa aiheuttaa hermostuneisuutta, heikentää lämmönsietokykyä ja aiheuttaa liimahikoilua, painon alenemista, sydämen tykytystä ja vapinaa), rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), janon tunne,
- muuttunut tai aggressiivinen käytös (kohdistuu toisinaan muihin), levottomuus, hermostuneisuus, unisuuden tunne, univaikeudet, poikkeavat unet, kiinnostuksen puute, seksuaalinen kiinnostuksen puute, erektio-ongelmat, ruokahalun lisääntyminen, sekavuus, käsien vapina, koordinaatiokyvyn heikentyminen, huimaus (kiertävä tunne), tunnottomuus, kivun tai pistelyä tunne, tuntoaistin muutokset, lihasjännitys, kipu raajoissa, niveltulehdus, migreeni, lisääntynyt hikoilu,
- kipu tai infektio silmässä, näön sumentuminen, silmien kuivuus tai vatsisuus, muutokset kuulossa tai kuulon menetys, korvien soiminen,
- sivuontelotulehdus (sinuiitti), hengitystieinfektiot, tukkoinen tai vuotava nenä, vaikeus puhua, nenäverenvuoto, yskänrokko (herpes simplex), sieni- tai bakteeri-infektiot, korvatulehdus tai korvasärky,
- ruoansulatusvaivat, närästys, punoitus tai haavaumat suussa, polttava tunne kielessä, punoittavat tai vuotavat ikenet, ummetus, ilmavaivat, vatsan alueen turvotus, peräpukamat, kipeä kieli, makuaistin muutos, hampasongelma, elimistön yleinen kuivuminen, maksan suurentuminen,
- psoriaasi, herkkyys auringonvalolle, ihottuma, jossa koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriöt, kasvojen turvotus, käsien ja jalkojen turvotus, ekseema-tyyppinen ihottuma (tulehtunut, punoittava, kutiseva ja kuiva iho, jolla mahdollisesti vuotavia leesioita), akne, nokkosrokko, poikkeava karvan kaltevuus, kynsien häiriö, kipu pistokohdassa,
- vaikea, epäsäännöllinen tai puuttuva kuukautiskierto, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen tai munasarjojen vaivat, kipu rinnoissa, seksuaalisuuden ongelma, eturauhasen ärsytys, lisääntynyt virtsaamistarve,
- rintakipu, kipu oikean kätken kädessä, huonovointisuus, korkea tai alhainen verenpaine, heikkouden tunne, punastuminen, sydämen tykytys, nopea sydämen syke.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- itsemurha, itsemurhan yritys, itsetuhoajatukset, paniikkikohtaus, harhakuvitelmat, aistiharhat,
- yliherkkyysreaktio lääkkeelle, sydänkohtaus, haimatulehdus, luukipu ja diabetes mellitus (sokeritauti),
- punapalloläiskät silmissä (valkeat saostumat verkkokalvolla).

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- diabeettinen ketoasidoosi (välitöntä hoitoa vaativa tila, joka johtuu huonossa hoitotasapainossa olevan diabeteksen seurauksena vereen kertyneistä ketoaineista),
- kouristukset ja kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielen häiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet),
- silmäongelmat mukaan lukien näkökyvyn muutokset, verkkokalvon vauriot, verkkokalvoaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus,
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epänormaali sydämen lyöntirytm, perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), lihaskudoksen ja ääreishermoston tulehdus tai rappeutuminen, munuaisongelmat,
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- aplastinen anemia, aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma), toksinen epidermaalinen nekrolyysi / Stevens-Johnsonin oireyhtymä / erythema multiforme (kirjo ihottumia, joiden vaikeusaste vaihtelee kuolemaan asti ja joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihon kuoriutumista taudin vaivaamalla ihoalueella).
- tajunnan menetystä on esiintynyt alfainterferonien käytön yhteydessä hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla.

Hättavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- puhdas punasoluaplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt). Tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.
- kasvohalvaus (kasvojen toisen puolen voimattomuus ja roikkuminen), vaikeat allergiset reaktiot kuten angioedeema (allerginen ihosairaus, jolle on tunnusomaista laikukas paikallinen turvotus iholla ja ihonalaisessa kerroksessa, limakalvoilla ja joskus sisäelimeissä), mania (hallinnainen tai yletön toimeliaisuus), perikardiaalinen effusio (nesteen kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), kielen värimuutos.
- toisten henkeä uhkaavat ajatukset.
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen).
- keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Hättavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia PegIntron-hoidon aloittamisen jälkeen.
- B-hepatiitin uudelleen aktivoituminen samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla.

Jos olet **aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HAART-hoitoa**, tämän lääkkeen ja ribaviriinin lisäksi hoidon saattaa suurentaa maitohapposidoosin, maksan vajaatoiminnan sekä veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla (aikuisilla), jotka saavat HAART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia (ei lueteltu yllä) hättavaikutuksia tämän lääkkeen ja ribaviriinikapseleiden yhdistelmähoidon aikana:

- suun kandidiaasi (hiivatulehdus),
- rasva-ainevaihdunnan heikentyminen,
- CD4-limfosyyttien vähentyminen,
- ruokahalun väheneminen,
- sekasärky,
- maksatulehdus,
- kipu raajoissa,
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Hättavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia hättavaikutuksia on esiintynyt **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleiset hättavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ruokahalun menetys, heitehuimaus, päänsärky, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu,
- hiustenlähtö, ihon kuivuminen, kipu nivelissä ja lihaksissa, pistokohdan punoitus,
- ärtyisä olo, väsymyksen tunne, huonovointisuus, kipu, vilunväristykset, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, heikkouden tunne, kasvunopeuden hidastuminen (pituus ja paino ikään nähden),

- veren punasolujen määrän vähentyminen, joka saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistus, heitehuimaus.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- sieni-infektiot, vilustuminen, yskänrokko, nielutulehdus (kipeä kurkku), sivuontelotulehdus (sinuiitti), korvatulehdus, yskä, kurkkukipu, vilun tunne, kipu silmässä,
- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiiutaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), veren kilpirauhaskokeen poikkeavuus, vähentynyt kilpirauhasen toiminta, minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä,
- halu tai yritys vahingoittaa itseään, aggressiivinen käytös, levottomuus, kiukkuisuus, mielialan vaihtelut, hermostuneisuus tai levottomuus, masentuneisuus, tuskaisuus, nukkumisvaikeudet, tunne-elämän epävakaisuus, huonolaatuinen uni, unisuuden tunne, tarkkaavaisuuden häiriö,
- makuuastein muutos, ripuli, vatsavaivat, kipu suussa,
- pyörtyminen, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytkäys, punoitus, nenäverenvuoto,
- suun haavaumat, huulten rohtuminen ja suupielen halkeamat, ihottuma, ihon punoitus, kutina, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), akne,
- selkäkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, kipu raajoissa, pistokohdan kuivuminen, kipu, ihottuma, ärsytys tai kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- virtsaamisvaikeudet, lisääntynyt virtsaamistarve, proteiinin erittyminen virtsaan, kivuliaat kuukautiset,
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), mahan ja suolen limakalvon tulehdus, ientulehdus, maksan suurentuminen,
- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, pelko, paniikkikohtaukset, vapina, vähentynyt kosketustunto, tunnottomuus tai pistelyn tunne, yhden tai useamman hermon säteilevä kipu, uneliaisuus,
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, silmien kutina, kipu silmässä, näön sumentuminen, valoyliherkkyys,
- alhainen verenpaine, kalpeus, epämukava tunne nenässä, nenän vuotaminen, hengityksen vinkuminen, hengityksen vaikeutuminen, kipu tai epämukava tunne rinnassa,
- ihon punoitus, turvotus tai kipu turvotus, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskyyliä, ihon värjäytyminen, ihon hilseily, lihaskudoksen lyheneminen, lihasten nykiminen, kipu kasvoissa, mustelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Muistutus aikuisille potilaille, joille on määrätty tämän lääkkeen, bosepreviirin ja ribaviriinin käyttöä: Lue näiden lääkkeiden pakkausselosteen kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

5. PegIntronin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. tai EXP).

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (liuos, jonka valmistit sekoittamalla kuiva-aineen ja veden esitäytetyssä kynässä) pitää käyttää heti tai 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kuiva-aineessa värjäytymistä. Kuiva-aineen pitää olla valkoista. Käyttövalmiiksi sekoitetun injektionesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä. Jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia, älä käytä valmistetta. Hävitä pistämisen jälkeen PegIntron esitäytetty kynä (CLEARCLICK) ja sinne mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PegIntron sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2b.

PegIntron 50 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 50 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 50 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 80 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 80 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 100 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 100 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 100 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 120 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 120 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 120 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

PegIntron 150 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty kynä
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2b:tä määritettynä proteiinina. Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 150 mikrogrammaa/0,5 ml ohjeen mukaan liuotettuna.

- Muut aineet ovat:
Kuiva-aine: natriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattidihydraatti; sakkaroosi ja polysorbaatti 80.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääke on injektiokuiva-aine ja liuotin (neste), liuosta varten, esitäytetyssä kynässä (CLEARCLICK).

Sekä valkoinen jauhe että kirkas ja väritön liuotin ovat pakatut kaksisäiliöiseen, lasiseen sylinteriampulliin, joka on kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä.

PegIntron on saatavana eri pakkauskokoina:

- 1 esitäytetty kynä sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 1 neula (paikoilleen painettava neula), 2 puhdistuspyyhettä;
- 4 esitäytettyä kynää sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 4 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 8 puhdistuspyyhettä;

- 12 esitetytynä kynää sisältäen kuiva-aineen ja liuottimen injektionestettä varten, 12 neulaa (paikoilleen painettavaa neulaa), 24 puhdistuspyyhettä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 62 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 08 00 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Esti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE PAKKAUSSELOSTEESEEN

Miten PegIntron esitäytettyä kynää käytetään

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, miten pistät lääkeannoksesi esitäytetyllä kynällä. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä kohta kohdalta. Terveystieteiden henkilökunta opettaa sinulle, miten annos pistetään. Älä yritä pistää annosta itse ennen kuin olet varma, että olet ymmärtänyt, kuinka esitäytettyä kynää käytetään. Esitäytetty kynä on kertakäyttöinen.

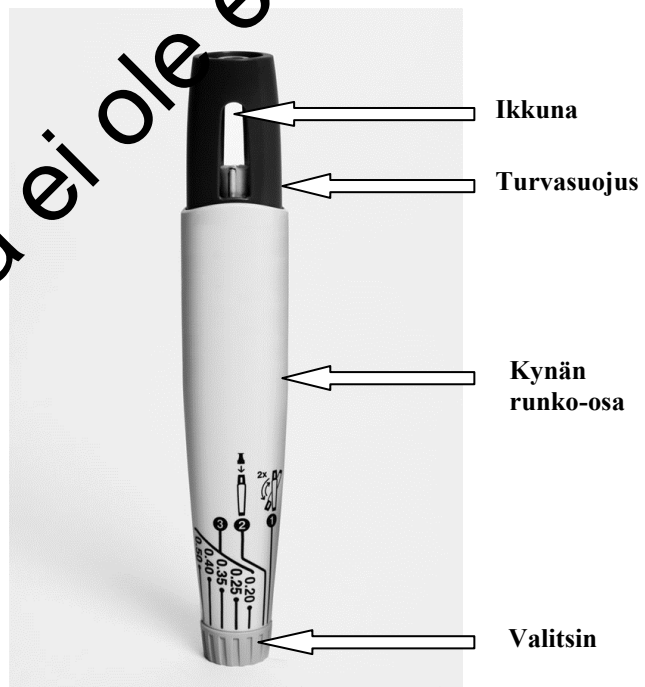
Valmistautuminen

- Valitse hyvin valaistu, puhdas ja tasainen työskentelytaso, esimerkiksi pöytä.
- Ota esitäytetty kynä jääkaapista. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä kotelosta (Käyt. viim. tai EXP) ja varmista, ettei se ole vielä mennyt. Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
- Ota esitäytetty kynä kotelosta.
- Aseta esitäytetty kynä tasaiselle puhtaalle alustalle ja odota, kunnes se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C). Tämä voi kestää jopa 20 minuuttia.
- Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä. Pidä työskentelyalustasi ja pistokohta puhtaina infektioriskin vähentämiseksi.

Tarvitset seuraavia tarvikkeita, jotka ovat kaikki mukana pakkauksessa:

- esitäytetty kynä (CLEARCLICK)
- paikoilleen painettava ("Push-On") neula
- 2 desinfiointipyyhettä.

Paikoilleen
painettava
neula



1. Lääkkeen sekoittamien

- Pidä esitäytettyä kynää pystyasennossa niin, että valitsin osoittaa alaspäin.
- Kierrä valitsin numeron 1 kohdalle (ks. kuva 1). Voit kuulla naksahduksen ("naks").



Kuva 1

- ÄLÄ RAVISTA. Käännä esitäytetty kynä varovasti ylösalaisin kaksi kertaa, jotta lääke sekoittuu (ks. kuva 2).



Kuva 2

- Tarkista ennen käyttöä kynän kukan läpi, että liuos on kirkasta ja väritöntä. Liuoksessa voi olla kuplia, se on normaalia. Älä käytä, jos havaitset värimuutoksia tai hiukkasia.

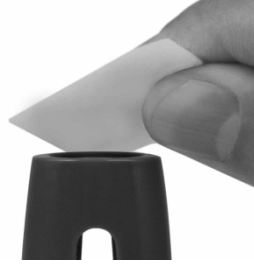
2. Neulan kiinnittäminen

- Kierrä valitsin numeron 2 kohdalle (ks. kuva 3). Voit kuulla naksahduksen ("naks").



Kuva 3

- Pyyhi desinfiointipyyhkeellä esitätetyn kynän pää, johon neula liitetään (ks. kuva 4).



Kuva 4

- Irrota neulansuojuksen keltainen suojarahsi ennen kuin kiinnität paikoilleen painettavan neulan esitätettyyn kynään (ks. kuva 5).



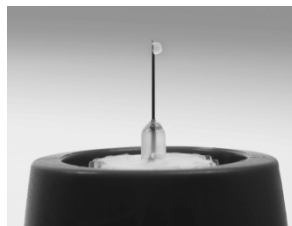
Kuva 5

- Pidä esitätettyä kynää pystyasennossa alustaa vasten ja paina neulaa suojuksineen voimakkaasti suoraan alaspäin (ks. kuva 6). Voit kuulla pehmeän suhauksen.



Kuva 6

- Ota neulansuojus pois. Neulasta saattaa tihkua hieman nestettä (ks. kuva 7). Tämä on normaalia.



Kuva 7

3. Annoksen valitseminen

- Kierrä valitsin sinulle määrätyn annoksen kohdalle (ks. kuva 8). Valitsimesta voi kuulua naksahduksia, kun sitä kierretään. Huom: Turvasuojus NAPSAHTAA YLÖS automaattisesti, kun valitsinta kierretään (ks. kuva 9). Voit kiertää valitsinta annosta suurentaen tai pienentäen ennen pistämistä.



Kuva 8



Kuva 9

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Nyt voit pistää annoksen

- Valitse pistokohta vatsan tai reiden alueelta. Älä pistä navan alueelle tai vyötärölle. Jos olet kovin laiha, pistä vain reiden alueelle. Vaihtelee pistokohtaa joka pistokerralla. Älä pistä PegIntronia kohtaan, jossa iho on ärtynyt, punoittava, mustelmilla tai infektoitunut tai jos siinä on arpia, raskausarpia tai kyhmyjä.
- Puhdista pistokohta uudella desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.
- Purista ihopoimu sormiesi väliin kohdasta, jonka äsken puhdistit pistosta varten.
- Paina esitäytetty kynä ihoa vasten kuvan 10 osoittamalla tavalla, niin että turvasuojus liukuu automaattisesti kynän sisään ja neula pääsee pistämään lääkkeen.
- **Pidä esitäytettyä kynää ihoa vasten 15 sekunnin ajan.** Huom: Esitäytetty kynä nakshtelee enintään 10 sekunnin ajan – annoksesta riippuen. Ylimääräiset 5 sekuntia varmistavat, että saat varmasti koko annoksen.
Huom: Kun esitäytetty kynä vedetään pois ihosta, turvasuojus lukkiutuu takaisin paikoilleen.



Kuva 10: Pistos reiteen

Pistostarvikkeiden hävittäminen

Esitäytetty kynä, neula ja kaikki pistostarvikkeet ovat kertakäyttöisiä, ja ne on hävitettävä pistämisen jälkeen. Hävitä käytetty esitäytetty kynä turvallisesti suljetussa astiassa. Pyydä sopiva astia terveydenhoitohenkilökunnalta tai apteekista.