

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hvert hettuglas gefur 50 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 80 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hvert hettuglas gefur 80 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 100 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hvert hettuglas gefur 100 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 120 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hvert hettuglas gefur 120 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 150 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hvert hettuglas gefur 150 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

Virka efnið er samgild samsetning raðbrigða interferon alfa-2b* og mónómetoxypólýetýlenglýkóls. Styrkleika þessa lyfs ætti ekki að bera saman við styrkleika annarra pegýleraðra eða ópegýleraðra próteina úr sama lækningaflokki (sjá kafla 5.1).

*Framleitt með rDNA-tækni í *E. Coli* frumum sem hafa erfðafræðilega framleitt plasmíð kynblandað með interferon alfa-2b geni sem fengið er frá hvítum blóðkornum úr mönnum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg af súkrósa í 0,5 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Hvítt duft.
Tær og litlaus leysir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir (þriggja lyfja meðferð)

PegIntron, í samsettri meðferð með ribavírini og boceprevíri (þriggja lyfja meðferð), er ætlað til meðferðar við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C, arfgerð 1, hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með lifrarsjúkdóm án lifrabilunar (compensated liver disease) sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður eða ef fyrri meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ribavírins og boceprevírs þegar nota á PegIntron í samsettri meðferð með þessum lyfjum.

Fullorðnir (tveggja lyfja meðferð og einlyfjameðferð)

PegIntron er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga (18 ára og eldri) sem eru með langvinnna lifrabólgu C og eru jákvæðir með tilliti til lifrabólgu C-veiru RNA (HCV-RNA), þar með talið sjúklingar með skorpulífur án lifrabilunar og/eða klínískt stöðuga HIV-sýkingu samtímis (sjá kafla 4.4).

PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini (tveggja lyfja meðferð) er ætlað til meðferðar við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, þar með talið sjúklingum sem eru samtímis með klínískt stöðuga HIV-sýkingu og fullorðnum sjúklingum sem ekki hefur gagnast fyrri samsett meðferð með interferon alfa (pegýleruðu eða ópegýleruðu) og ribavírini eða einlyfjameðferð með interferon alfa (sjá kafla 5.1).

Interferon-einlyfjameðferð, þar með talin PegIntron-meðferð, er aðallega ætluð til notkunar í þeim tilfellum þegar um óþol fyrir ribavírini eða fráþendingu fyrir notkun þess er að ræða.

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ribavírins þegar nota á PegIntron ásamt ribavírini.

Börn (tveggja lyfja meðferð)

PegIntron er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með ribavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglíngum með langvinnna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, eru ekki með lifrabilun og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli varfarskerðingu sem getur verið varanleg hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfalli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ribavírinhylkja eða ribavírinnmixtúru þegar nota á PegIntron ásamt ribavírini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknir, sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

Skammtar

Gefa skal PegIntron einu sinni í viku með inndælingu undir húð. Skammturinn sem gefinn er fullorðnum fer eftir því hvort lyfið er notað í samsettri meðferð (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð) eða sem einlyfjameðferð.

Samsett meðferð með PegIntron (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð)

Tveggja lyfja meðferð (PegIntron ásamt ribavírini): Á við um alla fullorðna sjúklinga og börn 3 ára og eldri.

Þriggja lyfja meðferð (PegIntron ásamt ribavírini og boceprevíri): Á við um fullorðna sjúklinga með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1.

Fullorðnir - Skammtastærð

PegIntron 1,5 mikróg/kg/viku ásamt ribavírinn hylkjum.

Fyrirhugaðan skammt af PegIntron, 1,5 mikróg/kg, sem nota á ásamt ribavírini má gefa eftir þyngdarflokki með styrkleika PegIntron samkvæmt **töflu 1**. Ribavírinhylki á að taka inn daglega, í tveimur aðskildum skömmtum, með fæðu (að morgni og að kvöldi).

Tafla 1 Skammtur fyrir samsetta meðferð*

Líkamsþyngd (kg)	PegIntron		Ribavírinhylki	
	PegIntronstyrkur (míkróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (ml)	Heildar-dagsskammtur ribavírins (mg)	Fjöldi hylkja (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 3 að kvöldi

c: 3 að morgni, 3 að kvöldi

d: 3 að morgni, 4 að kvöldi

* Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs varðandi lífsgæðis- og þvívír-skammt sem gefa skal í þriggja lyfja meðferð.

Fullorðnir - Meðferðarlengd - Siúllir gegn sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Þriggja lyfja meðferð: Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs.

Tveggja lyfja meðferð: Fost þá viðvarandi veirufræðilegrar svörunar - Sjúklingar sýktir af veiru af arfgerð 1, sem ná hvorki ómælanlegu HCV-RNA né fullnægjandi veirufræðilegri svörun í 4. eða 12. viku eru mjög ólíklegir til að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun og meta ætti hvort hætta beri meðferðinni (sjá einnig kafla 5.1).

- Arfgerð 1:
 - Sjúklingar sem eru með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku, ættu að halda áfram á meðferðinni níu mánuði til viðbótar (þ.e. samtals 48 vikur).
 - Sjúklinga með mælanlegt en ≥ 2 log minnkun á HCV-RNA-gildi miðað við upphafsgildi í 12. meðferðarviku á að endurmeta í 24. meðferðarviku og ef HCV-RNA er ómælanlegt eiga þeir að halda áfram og ljúka meðferðinni (þ.e. samtals 48 vikur). Ef hins vegar HCV-RNA er enn mælanlegt í 24. meðferðarviku skal íhuga að hætta meðferðinni.
 - Hjá undirhópi sjúklinga með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) sem verða HCV-RNA-neikvæðir í 4. viku meðferðar og eru enn HCV-RNA-neikvæðir í 24. viku, mátti annaðhvort stöðva meðferðina eftir þetta 24 vikna meðferðartímabil eða halda áfram í 24 vikur til viðbótar (þ.e. 48 vikna meðferð í heild). Hins vegar tengist hugsanlega 24 vikna heildar meðferðartímabil meiri hættu á bakslagi en 48 vikna meðferðartímabil (sjá kafla 5.1).
- Arfgerð 2 eða 3:

Ráðlagt er að allir sjúklingar fái tveggja lyfja meðferð í 24 vikur, fyrir utan sjúklinga sem eru smitaðir af bæði HCV og HIV en þeir eiga að fá meðferð í 48 vikur.

- Arfgerð 4:
Yfirleitt er talið erfðara að meðhöndla sjúklinga sem sýktir eru af arfgerð 4 og takmörkuð rannsóknargögn (n=66) benda til að þeir þurfi sambærilega lengd tveggja lyfja meðferðar og þeir sem eru með arfgerð 1.

Fullorðnir - Meðferðarlengd – HCV-/HIV-sýking samtímis

Tveggja lyfja meðferð:

Mælt er með að tveggja lyfja meðferð vari í 48 vikur hjá sjúklingum sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV, óháð arfgerð.

Forspá svörunar eða ekki svörunar hjá sjúklingum sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV - Komið hefur í ljós að snemmkomin veirufræðileg svörun í 12. viku, skilgreind sem 2 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA, hefur forspárgildi fyrir viðvarandi svörun. Neikvætt forspárgildi fyrir viðvarandi svörun hjá HCV-/HIV-smituðum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með PegIntron ásamt ribavírini var 99% (67/68; rannsókn 1) (sjá kafla 5.1). Jákvætt forspárgildi, sem var 50% (52/104; rannsókn 1), kom í ljós fyrir HCV-/HIV-smitaða sjúklinga sem fengu tveggja lyfja meðferð.

Fullorðnir - Meðferðarlengd – endurtekin meðferð

Þriggja lyfja meðferð: Sjá samantekt á eiginleikum bocephvírs.

Tveggja lyfja meðferð: Forspá viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum, óháð arfgerð, með ómælanlegt gildi HCV-RNA í sermi eftir 12 vikna meðferð, eiga að fá tveggja lyfja meðferð í 48 vikur. Ólíklegt er að sjúklingar, sem hafa ekki náð veirufræðilegri svörun (þ.e. HCV-RNA undir mælanlegum mörkum), eftir endurtekna meðferð í 12 vikur, ná viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir 48 vikna meðferð (sjá einnig kafla 5.1).

Endurtekin samsett meðferð með pegýleruðu interferoni alfa-2b og ribavírini sem varir lengur en 48 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1, sem hafa ekki svarað meðferð, hefur ekki verið rannsökuð.

Börn (tveggja lyfja meðferð eingöngu) - Skammtastærð

Skömmun fyrir börn 3 ára og eldri og unglit eiga að gefa eftir líkamsyfirborði fyrir PegIntron og líkamsþyngd fyrir ribavírinn. Ráðlagður skammtur af PegIntron er 60 míkróg/m²/viku undir húð ásamt ribavírini 15 mg/kg/sólarhring til inntöku tveimur aðskildum skömmum með mat (að morgni og að kvöldi).

Börn (tveggja lyfja meðferð eingöngu) - Meðferðarlengd

- Arfgerð 1:
Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 1 ár. Með því að áætla út frá upplýsingum úr klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með hefðbundnu interferoni hjá börnum (neikvætt forspárgildi 6% fyrir interferon alfa-2b/ribavírinn), er mjög ólíklegt að sjúklingar sem ná ekki veirufræðilegri svörun eftir 12 vikur nái viðvarandi veirufræðilegri svörun. Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með PegIntron/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA gildi eftir 12 vikur hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.

Arfgerð 2 eða 3:

Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 24 vikur.

Arfgerð 4:

Aðeins 5 börn og unglingar með arfgerð 4 voru meðhöndlaðir í klínísku rannsókninni á PegIntron/ribavírini. Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 1 ár. Ráðlagt er að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með PegIntron/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í 12. viku hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.

PegIntron-einlyfjameðferð – Fullorðnir

Skammtastærð

Meðferðaráætlun við einlyfjameðferð með PegIntron er 0,5 eða 1,0 míkróg/kg/viku. Minnsti fánlegi styrkur PegIntron er 50 míkróg/0,5 ml, þess vegna þarf að aðlaga skammta eftir magni fyrir sjúklinga

sem fá ávísað skammtinum 0,5 mikróg/kg/viku, eins og sýnt er í **töflu 2**. Fyrir skammtinn 1,0 mikróg/kg má aðlaga magnið á svipaðan hátt eða nota annan styrkleika, eins og sýnt er í **töflu 2**. PegIntron-einlyfjameðferð var ekki rannsökuð hjá sjúklingum með bæði HCV- og HIV-sýkingu.

Tafla 2 Skammtar í einlyfjameðferð

Líkamsþyngd (kg)	0,5 mikróg/kg		1,0 mikróg/kg	
	PegIntronstyrkur (mikróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (ml)	PegIntronstyrkur (mikróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.
 * Nota verður hettuglas.
 ** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur þurft að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Meðferðarlengd

Hjá sjúklingum sem sýna veirufræðilega svörun í 12. viku skal halda meðferð áfram í að minnsta kosti þrjú mánuði til viðbótar (þ.e. samtals 6 mánuði). Ákvörðun um að framlengja meðferð í alls eitt ár skal byggja á öðrum þáttum sem hafa áhrif á horfur (t.d. arfgerð, aldri > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning).

Breyting skammta hjá öllum sjúklingum (einlyfjameðferð og samsett meðferð)

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram eða rannsóknaniðurstöður verða óeðlilegar meðan á einlyfjameðferð með PegIntron eða samsettri meðferð stendur, verður að breyta skömmtum PegIntron og/eða ríbavírins eins og við á, þar til að drögu þú aukaverkunum. Ekki er mælt með því að minnka skammt af boceprevíri. Boceprevír má ekki gefa án PegIntron og ríbavírins. Þar sem meðferðarfylgni getur verið mjög lág fyrir árangur meðferðar á að halda skömmtum af PegIntron og ríbavírini eins nálægt ráðlögðum markkenndum skömmtum og hægt er. Leiðbeiningar um skammtabreytingar voru þróaðar í klínískum rannsóknum.

Leiðbeiningar um skammtaminnkun í samsettri meðferð

Tafla 2a Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum í samsettri meðferð sem byggjast á viðmiðunarpáttum í niðurstöðum blóðrannsókna

Niðurstöðumælinga:	Minnkið einungis sólarhringsskammt af ríbavírini (sjá athugasemd 1) ef:	Minnkið einungis skammt af PegIntron (sjá athugasemd 2) ef:	Samsett meðferð stöðvuð ef:
Blóðrauði	≥ 8,5 g/dl, og < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Flórorðnir: Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækun blóðrauða á einhverju 4 vikna tímabili meðan á meðferð stendur (varanleg minnkun skammta)		< 12 g/dl 4 vikum eftir skammtaminnkun
Börn og unglingar: Á ekki við			
Hvít blóðkorn	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, og < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Daufkyrningar	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, og < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l

Niðurstöður mælinga:	Minnkið einungis sólarhringsskammt af ríbavírini (sjá athugasemd 1) ef:	Minnkið einungis skammt af PegIntron (sjá athugasemd 2) ef:	Samsett meðferð stöðvuð ef:
Blóðflögur	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$ (fullorðnir) $\geq 50 \times 10^9/l$, og $< 70 \times 10^9/l$ (börn og unglingar)	$< 25 \times 10^9/l$ (fullorðnir) $< 50 \times 10^9/l$ (börn og unglingar)
Bílírúbín-beint	-	-	2,5 x eðlileg efri mörk
Bílírúbín-óbeint	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (í > 4 vikur)
Kreatínín í sermi	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatínín-úthreinsun	-	-	Þetta skal meðferð með ríbavírini ef kreatínínúthreinsun er $< 50 \text{ ml/mínútu}$
Alanín aminótranferasi (ALT) eða Aspartat aminótranferasi (AST)	-	-	2 x upphafsgildi og > 10 x eðlileg efri mörk 2 x upphafsgildi og > 10 x eðlileg efri mörk

Athugasemd 1: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur ríbavírins minnkaður í 1. skipti um 200 mg/sólarhring (nema hjá sjúklingum sem fá 1.400 mg, þá er skammturinn minnkaður um 400 mg/sólarhring). Ef þörf krefur er skammtur ríbavírins minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar ríbavírín-skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg/sólarhring fær hann eitt 200 mg hylki að morgni og tvö 200 mg hylki að kvöldi.

Hjá börnum og unglingum er ríbavírín-skammtur minnkaður í 1. skipti niður í 12 mg/kg/sólarhring og í 2. skipti sem ríbavírín-skammtur er minnkaður er það niður í 8 mg/kg/sólarhring.

Athugasemd 2: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur PegIntron minnkaður í 1. skipti niður í 1 míkrog/kg/viku. Ef þörf krefur er skammtur PegIntron minnkaður í 2. skipti niður í 0,5 míkrog/kg/viku. Varðandi sjúklinga á PegIntron-einlyfjameðferð er vísað í leiðbeiningar um minnkun skammta í einlyfjameðferð.

Hjá börnum og unglingum er PegIntron minnkað í 1. skipti niður í 40 míkrog/m²/viku og þegar skammturinn er minnkaður í 2. skipti er PegIntron minnkað niður í 20 míkrog/m²/viku.

Minnka má skammt PegIntron hjá fullorðnum með því að minnka ávísað rúmmál eða með því að nota minni styrk eins og sýnt er í **töflu 2b**. Minnka má skammt PegIntron hjá börnum og unglingum með því að minnka ráðlagðan skammt í tveimur þrepum frá upphafsskammti 60 míkrog/m²/viku, niður í 40 míkrog/m²/viku og ef þörf er á niður í 20 míkrog/m²/viku.

Tafla 2b Skammtur PegIntron í samsettri meðferð minnkaður í tveimur þrepum hjá fullorðnum

Skammtur PegIntron minnkaður í 1. skipti niður í 1 míkrog/kg				Skammtur PegIntron minnkaður í 2. skipti niður í 0,5 míkrog/kg			
Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (ml)	Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Leiðbeiningar um minnkun skammts í einlyfjameðferð með PegIntron hjá fullorðnum

Viðmiðunarreglur varðandi breytingu á skammti fyrir fullorðna sjúklinga sem fá PegIntron-einlyfjameðferð eru sýndar í **töflu 3a**.

Tafla 3a Leiðbeiningar um skammta breytingar í PegIntron-einlyfjameðferð hjá fullorðnum sem byggjast á viðmiðunarþáttum í niðurstöðum blóðrannsókna

Mælingagildi	Minnkun um helming á PegIntron-skammti ef:	Stöðvun PegIntron-meðferðar ef:
Daufkyrningar	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflögur	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 0,5 míkrog/kg, verður að minnka skammtinn með því að minnka ávísað rúmmál um helming eins og sýnt er í **töflu 3b**.

Tafla 3b Minnkaður skammtur af PegIntron (0,25 míkrog/kg) fyrir fullorðna sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 0,5 míkrog/kg

Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.

* Nota verður hettuglas.

** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur þurft að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 1,0 míkróg/kg má minnka ávísað rúmmál um helming eða með því að nota minni styrkleika eins og sýnt er í **töflu 3c**.

Tafla 3c Minnkaður skammtur af PegIntron (0,5 míkróg/kg) fyrir fullorðna sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 1,0 míkróg/kg

Líkamsþyngd (kg)	PegIntron styrkur (míkróg/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkróg)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.

* Nota verður hettuglas.

** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur þurft að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi:

Einlyfjameðferð:

PegIntron á að nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mínútu) á að minnka upphafsskammt PegIntron um 25%. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mínútu) á að minnka upphafsskammt PegIntron um 50%. Upplýsingar um notkun PegIntron hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mínútu liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2). Fylgjast á góðum hæfilega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að meðtöldum þeim sem eru í blóðskilun. Ef nýrnastarfsemi versnar meðan á meðferð stendur á að stöðva meðferð með PegIntron.

Samsett meðferð:

Sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu má ekki meðhöndla með PegIntron ásamt ríbavírini (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð á að fylgjast enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með tilliti til blóðleysis.

Skert lifrastarfsemi:

Öryggi og verki PegIntron-meðferðar hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Þess vegna má ekki nota PegIntron hjá þessum sjúklingum.

Elstari (≥ 65 ára):

Ekki eru nein augljós aldurstengd áhrif á lyfjahvörf PegIntron. Upplýsingar um eldri sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með einum skammti af, PegIntron benda ekki til þess að breyta þurfi skammti vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Börn:

Nota má PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri.

Lyfjagjöf

PegIntron á að gefa með inndælingu undir húð. Sjá sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 6.6. Sjúklingar geta gefið sér PegIntron sjálfir ef lækniþeirra ákveður að það sé viðeigandi og fylgir þeim eftir að því leyti sem sem nauðsynlegt er.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju interferoni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, þ.m.t. óstöðugur eða ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur síðastliðna 6 mánuði (sjá kafla 4.4.);
- Alvarleg veikindi;
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um aðra sjálfsnæmissjúkdóma;
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi eða skorpulifur þegar lifrarstarfsemi er vantempruð (decompensated);
- Skjaldkirtilssjúkdómur nema náist stjórn á honum með hefðbundinni meðferð;
- Flogaveiki og/eða skert virkni miðtaugakerfisins.
- Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með skorpulifur og ≥ 6 stig á Child-Pugh-mælikvarða.
- Samsett meðferð með PegIntron og telbivúdíni.

Börn

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um alvarlegan geðsjúkdóm, einkum alvarleg þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraun.

Samsett meðferð

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins og boceprevírs ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C PegIntron í samsettri meðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir á starfsemi miðtaugakerfis

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá einstaka sjúklingum meðan á meðferð með PegIntron stóð, og jafnvel eftir að meðferð var hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Önnur áhrif á miðtaugakerfið sem hafa sést við notkun alfa interferon-lyfja eru m.a. árásgjarnni hegðun (sem beindist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvarfasjúkdómur, meðhæð, ringlun og breytingar á andlegu ástandi. Fylgjast skal vandlega með vísbendingum og einkennum um geðraskanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram, verður meðferð læknað að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni eru viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar er mælt með að meðferð með PegIntron sé stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og að hann fái viðeigandi geðlæknishjálp.

Sjúklingar sem eru með sögu um alvarlegan geðsjúkdóm

Ef meðferð með peginterferon alfa-2b er talin nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum sem haldnir eru eða hafa verið haldnir alvarlegum geðsjúkdómum ætti ekki að hefja meðferðina fyrr en tryggt er að sjúklingur hafi fengið viðeigandi sjúkdómsgreiningu og lækni meðferð við geðsjúkdómnum.

- Ekki er ráðlagt að nota PegIntron hjá börnum og unglíngum sem eru með eða hafa sögu um alvarlegan geðsjúkdóm (sjá kafla 4.3). Hjá börnum og unglíngum, sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ribavírini, var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum en þá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og á 6 mánaða eftirfylgnitímabili að meðferð lokinni. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglíngar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegum óstöðugleika og svefnhöfða).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðraskanir sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu jafnframt með geðsjúkdóma og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni. Ef svo er þarf að taka á því og meðhöndla sjúklinginn á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef þörf er á skal íhuga að beita þverfaglegri meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanna eða sérfræðinga í fíkniefnameðferð til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita honum eftirfylgni. Hafa skal

náið eftirlit með sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa fljótt til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar)

Meðan á meðferð stóð, í allt að 48 vikur, var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs. Fyrirliggjandi niðurstöður langtíma meðferðar hjá börnum sem fengu samsetta meðferð með pegýleruðu interferoni/ribavírini benda til umtalsverðrar vaxtarskerðingar. Hjá 32% (30/94) barna var > 15 hundraðshlutamarkslækkun á hæð miðað við aldur 5 árum eftir að meðferð var lokið (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til niðurstaðna varðandi öryggi hjá börnum og unglिंगum sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem dró úr lengd lífsstílu hjá nokkrum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem viðhaldninga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmýndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framvindu sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskeiðsins til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar er ekkert sem bendir til langtímaáhrifa á kynþroska í 5 ára áhorfs-efstírniransókn.

Verulega skert meðvitund og dá, þar með talin tilfelli af heilakvilla, hafa komið fram hjá sumum sjúklingum, yfirleitt öldruðum, sem hafa verið meðhöndlaðir með stórum skömmtum vegna krabbameinsmeðferðar. Þó að þessi áhrif gangi yfirleitt til baka tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Örsjaldan hafa krampaflog komið fram við notkun stórra skammta af interferon alfa.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í völdum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C, fóru í töku vefjasýnis úr lifur áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án veljafraðilegrar staðfestingar. Áður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á töku vefjasýnis úr lifur.

Bráðaofnæmi

Bráðaofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, bráðaofnæmi) hafa komið fyrir í mjög sjaldgæfum tilvikum meðan á interferon alfa-2b-meðferð stóð. Ef slík viðbrögð koma fyrir meðan á meðferð með PegIntron stendur skal hætta meðferð og hefja nauðsynlega lækni meðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó að skammvinnur húðroði komi fram.

Hjarta og æðir

Eins og á við meðan interferon alfa-2b þarf að fylgjast vel með fullorðnum sjúklingum á PegIntron-meðferð, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hafa verið með eða eru með hjartsláttaróreglu. Mælt er með töku hjartalínurits hjá sjúklingum með óeðlilega hjartastarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Hefðbundin meðferð verkar yfirleitt við hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðakti), en nauðsynlegt getur verið að gera hlé á PegIntron-meðferðinni. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglिंगa með sögu um hjartasjúkdóm.

Lifrabilun

PegIntron eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulifur. Eins og á við um öll interferon-lyf skal stöðva PegIntron-meðferð hjá sjúklingum, ef lenging verður á storknunartímum, sem gæti bent til lifrabilunar. Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulifur.

Hiti

Þó að hiti geti tengst influensu-líku heilkenni sem algengt er að greint hafi verið frá meðan á interferon meðferð stóð verður að útiloka aðrar ástæður fyrir langvarandi hita.

Vökvagjöf

Viðhalda verður fullnægjandi vökvafjfnvægi hjá sjúklingum sem eru á PegIntron-meðferð, þar sem blóðþrýstingslækkun tengd vökvaskorti hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með alfa-interferoni. Vökvauppbótarmeðferð getur verið nauðsynleg.

Breytingar í lungum

Íferð í lungum, millivefsbólga í lungum og lungnabólga sem stundum hefur verið banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa. Taka verður röntgenmynd af lungum hjá öllum sjúklingum sem fá hita, hósta, andnað eða önnur einkenni há öndunarvegi. Ef röntgenmynd sýnir íferð í lungum eða ef vísbendingar eru um minnkaða starfssetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef þess er talin þörf skal hætta meðferð með interferon alfa. Skjót stöðvun meðferðar með interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast því að aukaverkanir á lungu gangi til baka.

Sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá þróun sjálfsmótefna- og sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferon-lyfjum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með einkenni, sem samræmast sjálfsnæmissjúkdómum, skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi og áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 „Breytingar á starfsemi skjaldkirtils“ og kafla 4.8).

Greint hefur verið frá tilvikum Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkennis hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferon. Heilkennið er bólguhnúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH-heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Breytingar í augum

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá augnsjúkdómum, þ.m.t. blæðingum í sjónhimnu, vökva í sjónhimnu, vessandi sjónulosi og slagæða- eða bláæðastíflu í sjónhimnu, meðan á meðferð með alfa interferon-lyfjum stóð (sjá kafla 4.8). Allir sjúklingar ættu að gangast undir augnskoðun áður en meðferð hefst. Allir sjúklingar sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði, eða öðrum einkennum frá augum, ættu tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með reglubundinni augnskoðun meðan á PegIntron meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér sjónukvilla, eins og sykursýki eða háþrýsting. Íhuga skal stöðvun meðferðar með PegIntron hjá sjúklingum sem fá nýjan augnsjúkdóm eða ef augnsjúkdómur versnar.

Breytingar á skjaldkirtli

Oeðlileg starfsemi skjaldkirtils, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hefur einstaka sinnum komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með interferon alfa við langvinnri lifrabólgu C. Skjaldkirtilsstyrkihormón (TSH) jókst hjá u.þ.b. 21% barna sem fengu samsetta meðferð með PegIntron ribavírini. Hjá öðrum, u.þ.b. 2%, kom fram tímabundin minnkun, niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með PegIntron hefst á að mæla TSH-styrk og ef vart verður við eðlilega starfsemi skjaldkirtils skal hefja viðeigandi meðferð. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til röskunar á starfsemi skjaldkirtils, meðan á meðferð stendur, á að mæla styrk TSH. Þegar um röskun á starfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð með PegIntron áfram, ef hægt er að halda TSH-gildum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Börn og unglunga skal skoða á 3 mánaða fresti með tilliti til röskunar á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Truflun á efnaskiptum

Þríglýseríðhækkun (hypertriglyceridemia) og aukning á þríglýseríðhækkun, stundum veruleg, hefur sést. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast með blóðfitugildum.

HCV-/HIV-sýking samtímis

Eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýring

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru á hávirkri andretrovírumedferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)). Gæta skal varúðar þegar PegIntron og ribavírini er bætt við HAART-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Lifrabílan hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með langt gengna skorpulífur

Sjúklingar, sem eru samtímis sýktir af HIV og HCV með langt gengna skorpulífur og á HAART meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílan og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini getur aukið áhættuna hjá þessum undirhópi sjúklinga. Aðrir þættir við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með þessar sýkingar samtímis, sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabílan, eru m.a. meðferð með didanosíni og hækkun bílirúbíns í sermi. Samtímis sýktir sjúklingar, sem fá bæði andretrovírumedferð og meðferð við lifrabólgu, þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh-mælikvarða meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm, sem þróast í lifrabílan, á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretrovíruylfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV

Sjúklingar, sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ribavírín-meðferð og HAART, geta verið í aukinni hættu á að blóðgildi verði óeðlileg (svo sem dauðlymíngafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HIV-sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að leiðrétta stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast náið með viðmiðunarbáttum í blóði hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og hafið að neðan „Rannsóknaniðurstöður“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem fá PegIntron og ribavírín í samsettri meðferð ásamt zídóvúdíni og því er ekki mælt með því að nota þessa samsetningu með zídóvúdíni (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4-gildi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirleggjandi um veikun og öryggi (N=25) hjá sjúklingum sem eru samtímis HCV-/HIV-sýktir og eru með CD4-gildi lagri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4-gildi.

Vísad er í samantekt á eiginleikum þeirra andretrovíruylfja sem notuð eru samtímis HCV-meðferð, til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og PegIntron og ribavírins.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tilvísningar endurvirkjunar virðist vera lág.

Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst.

Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt viðandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Þekkt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhúð í munni við langvarandi samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma fram skal ráðleggja þeim að skola munninn vandlega á eftir.

Líffæraþegar

Ekki hafa farið fram rannsóknir á öryggi og verkun PegIntron einu sér eða ásamt ribavírini í meðferð við lifrabólgu C eða hjá líffæraþegum. Bráðabirgðaupplýsingar gefa til kynna að samhengi sé á milli interferon alfa-meðferðar og aukins hlutfalls þeirra sem hafna nýrnagræðlingi. Einnig hefur verið greint frá höfnun á lifrargræðlingi.

Aðrar

Vegna þess að greint hefur verið frá að interferon alfa hafi valdið versnun fyrirbyggjandi psoriasis og sarklíki (sarcoidosis) er einungis mælt með notkun PegIntron hjá sjúklingum með psoriasis eða sarklíki ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Mælingar

Gera verður hefðbundnar blóðmeinafræðilegar og blóðefnafræðilegar rannsóknir og rannsókn á skjaldkirtli hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Ásættanleg upphafsgildi, sem má líta á sem leiðbeinandi áður en meðferð með PegIntron hefst eru:

- Blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Fjöldi daufkyrninga $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH-gildi verður að vera innan eðlilegra marka

Mælingar eru framkvæmdar í annarri og fjórðu viku meðferðar og síðan reglulega eins oft og er klínískt viðeigandi. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð

Í klínískri rannsókn hefur verið sýnt fram á að peginterferon alfa-2b í litlum skammti (0,5 mikróg/kg/viku) er ekki árangursríkt í langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð (í að meðaltali 2,5 ár) til að fyrirbyggja framrás sjúkdómsins hjá einstaklingum með skorpulitur án lifrabilunar sem höfðu ekki svarað meðferð. Ekki kom fram tölfraðilega marktækur munur á tíma fram að fyrsta klíniska tilviki (lifrabilun, lifrarfrumkrabbamein, dauðsfall og/eða lifrafrágreiðsla) samanborið við þá sjúklinga sem ekki voru meðhöndlaðir. Því skal ekki nota PegIntron sem langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni PegIntron

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósafrásog eða súkrósaísómaltasaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól natríum (22 mg) á hvern 0,7 ml, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og öðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa engöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Telbivúdín

Í klínískri rannsókn samgengt var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 mikróg einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur þættu á þróun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn sem liggur að baki þessu ferli er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum telbivúdíns). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferon-lyfjum við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota PegIntron í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

Metadón

Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, sem voru á stöðugri (stable) metadónviðhaldsmeðferð og höfðu ekki fengið peginterferon alfa-2 áður, jókst AUC fyrir R-metadón um u.þ.b. 15% (95% CI fyrir áætlað AUC-hlutfall 103 – 128%) þegar 1,5 mikróg/kg/viku af PegIntron var gefið til viðbótar undir húð, í 4 vikur. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt, samt sem áður á að fylgjast vel með hvort sjúklingar sýni einhver einkenni aukinnar slævingar eða öndunarbælingar. Hafa ber í huga hættu á lengingu á QTc, einkum hjá sjúklingum á stórum skömmtum af metadóni.

Áhrif Peginterferon alfa-2b á lyf sem gefin eru samhliða

Hugsanleg milliverkun peginterferon alfa-2b (PegIntron) á hvarfefni umbrotsensíma var metin í þremur fjölskammta klínískum lyfjarannsóknum. Í rannsóknunum voru áhrif fjölskammta meðferðar

með peginterferon alfa-2b (PegIntron) rannsökuð hjá sjúklingum með lifrabólgu C (1,5 míkróg/viku) og heilbrigðum einstaklingum (1 míkróg/viku eða 3 míkróg/viku) (**Tafla 4**). Klínískt marktæk lyfjahvarfamilliverkun kom ekki fram á milli peginterferon alfa-2b (PegIntron) og tolbutamíðs, mídazólams eða dapsons því þarf ekki að aðlaga skammta þegar peginterferon alfa-2b (PegIntron) er gefið ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP3A4 og N-acetyltransferasa. Samhliða gjöf peginterferon alfa-2b (PegIntron) og koffeins eða desipramíns eykur útsetningu fyrir koffeini og desipramíni lítið eitt. Þegar PegIntron er gefið ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 eða CYP2D6 er ólíklegt að minnkuð virkni cýtókróm P 450 hafi klínísk áhrif, nema ásamt lyfjum með þröngt lækningalegt bil (**Tafla 5**).

Tafla 4 Áhrif Peginterferon alfa-2b á lyf sem gefin eru samhliða

Samhliða lyfjagjöf	Skammtur peginterferon alfa-2b	Rannsóknarþýði	Hlutfall faldsmeðaltals (hlutfall með/án peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	$t_{1/2}$ (90% CI)
Koffein (CYP1A2 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,3 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamíð (CYP2C9 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	Á ekki við
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	Á ekki við
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrómetorphan hýdróbrómíð (CYP2D6 og CYP3A4 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	0,96### (0,73, 1,26)	Á ekki við
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	Á ekki við
Desipramín (CYP2D6 hvarfefni)	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Mídazólám (CYP3A4 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferasa hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Reiknað út frá niðurstöðum frá þvagi sem safnað var á 48 klst.
 ## Reiknað út frá niðurstöðum frá þvagi sem safnað var á 24 klst.

Tafla 5 Gæta skal varúðar við samhliða gjöf (gæta skal varúðar þegar PegIntron er gefið samhliða eftirfarandi lyfjum)

Lyf	Vísbendingar, einkenni og meðferð	Verkunarháttur og áhættuþættir
Teófillín	Gjöf teófillíns samhliða lyfinu (PegIntron) getur aukið þéttni teófillíns í blóði. Gæta skal varúðar við gjöf teófillíns samhliða lyfinu (PegIntron). Sjá fylgiseðil fyrir teófillín við samhliða gjöf teófillíns og lyfsins (PegIntron)	Vegna CYP1A2 hömlunar lyfsins (PegIntron) dregur úr umbrotum teófillíns.
Tíórídazín	Gjöf tíórídazíns samhliða lyfinu (PegIntron) getur aukið þéttni thioridazíns í blóði. Gæta skal varúðar við gjöf thioridazíns samhliða lyfinu (PegIntron). Sjá fylgiseðil fyrir tíórídazín við samhliða gjöf tíórídazíns og lyfsins (PegIntron)	Vegna CYP2D6 hömlunar lyfsins (PegIntron) dregur úr umbrotum tíórídazíns.
Teófillín, Antipýrín, Warfarín	Greint hefur verið frá aukinni blóðþéttni þessarra lyfja þegar þau eru gefin í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum og því skal gæta varúðar.	Dregið getur úr umbrotum annarra lyfja.
Zídóvúdín	Í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum geta beinmergsbælandi áhrif ágreitt og fækkun blóðkorna t.d. hvíta blóðkorna aukist.	Verkunarháttur er ekki þekktur, en talið er að bæði lyfin hafi beinmergsbælandi áhrif.
Ónæmisbælandi meðferð	Í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum getur dregið úr áhrifum ónæmisbælandi meðferðar hjá líffæraþegum (nyru, beinmergur o.s.frv.)	Talið er að höfnun ígræðslu geti verið aukin.

Í fjölskammta rannsókn komu engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir fram milli PegIntron og ríbavírins.

HCV-/HIV-sýking samtímis

Núkleósíða hliðstæður

Notkun núkleósíð hliðstæðna, eingöngu eða ásamt öðrum núkleósíðum, hefur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fosfórýleruð umbrotsefni þúrin núkleósíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu sem þúrin núkleósíð hliðstæður (alda t.d. dídánósín eða abacavir). Samhliða gjöf ríbavírins og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eiturvekanir á hvatbera, einkum mjólkursýrublóðsýringu og brisbólgu, sem í sumum tilvikum reyndust banvænar (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum ríbavírins þegar zídóvúdín er notað sem hluti meðferðar við HIV-sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírins og zídóvúdíns vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Ef samsett andretróveirumeðferð hefur verið ákveðin á að hugleiða annað lyf í stað zídóvúdíns. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúdíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri mega eingöngu nota PegIntron ef þær nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Samsett meðferð með ribavírini

Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga sem eru á samsettri meðferð með PegIntron og ribavírini verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þunguðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýranna rannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vitað er að interferon alfa-2b hefur valdið fósturláti hjá primötum. Líklegt er að PegIntron hafi einnig þau áhrif.

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. PegIntron á aðeins að nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur fyrir móður réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstur.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað á meðgöngu og því má ekki nota ribavírinn á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljist út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á aukaverkunum á börn sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um möguleg áhrif meðferðar með PegIntron á frjósemi karla og kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Segja ætti sjúklingum, sem eru á PegIntron meðferð og finna fyrir þreytu, svefnhöfuga eða ringlun, að varast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Þriggja lyfja meðferð

Sjá samantekt á eiginleikum bocephvírs.

Tveggja lyfja meðferð og einlyfjameðferð

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Argengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini hjá fullorðnum og komu fram hjá rúmlega helmingi einstaklinga, voru þreyta, höfuðverkur og viðbrögð á stungustað. Aðrar aukaverkanir, sem greint var frá hjá rúmlega 25% einstaklinga, voru m.a. ógleði, kuldaþrollur, svefnleysi, blóðleysi, hiti, vöðvaþraitir, slen, verkur, hárlós, lystarleysi, þyngdartap, þunglyndi, útbrot og skapstygð. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá voru oftast vægar til í meðallagi alvarlegar og hægt var að ráða bót á þeim án þess að breyta skammti eða hætta meðferð. Þreyta, hárlós, kláði, ógleði, lystarleysi, þyngdartap, skapstygð og svefnleysi komu sjaldnar fyrir hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í einlyfjameðferð samanborið við sjúklinga á samsettri meðferð (sjá **töflu 6**).

Aukverkanir settar upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi meðferðartengdum aukaverkunum hjá fullorðnum í klínískum rannsóknum eða með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu peginterferon

alfa-2b, þar með talið PegIntron-einlyfjameðferð eða PegIntron/ribavírín. Í **töflu 6** eru þær taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6 Aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum í klínískum rannsóknum eða við eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með peginterferon alfa-2b, þar með talin PegIntron-einlyfjameðferð eða PegIntron + ribavírín.

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking*, kokbólga*
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. sýklasótt), sveppasýking, influensa, sýking í eyni öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrnabólga, nefslímubólga
Sjaldgæfar:	Sýking á stungustað, sýking í neðri öndunarvegi
Tíðni ekki þekkt:	Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samþvöðuð sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlakvilli
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornabrestur (pure red cell aplasia)
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaofnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki
Tíðni ekki þekkt:	Bráð ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmislost, sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, rauðir úlfar
Innkirtlar	
Algengar:	Yfirvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Kalsíumskortur, aukið þvagefni í blóði, vökvapurrd, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þríglýseríða í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki
Geðgætt vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, kvíði*, tilfinningalegur óstöðugleiki*, skert einbeiting, svefnleysi
Algengar:	Árásargirmi, æsingur, reiði, breyting á geðslagi, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, slen, óeðlilegar draumfarir, grátur
Sjaldgæfar:	Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðrof, ofskynjanir, felmturskast
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar, geðhæð

Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Minnisleysi, skert minni, yfirlið, migreni, slingur, ringlun, taugaverkur, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfgi, skert athygli, skjálfti, bragðskynstruflun
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Krampar
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablæðing, blóðþurrð í heilæðum, heilakvilli
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslömum, eintaugakvillar
Augu	
Algengar:	Sjóntruflanir, þokusýn, ljósfælni, tárubólga, erting í augum, kvilli í tárakirtlum, augnverkur, augnþurrkur
Sjaldgæfar:	Vilsa í sjónu
Mjög sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa eða sjónsvið, blæðing í sjónu, sjónukvilli, stífla í sjónhimmuslagæð, bláæðastífla í sjónu, sjóntaugarbólga, dopubjúgur, sjóndepilsbjúgur
Tíðni ekki þekkt:	Vessandi sjónulos
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Heyrnarskerðing/-tap, eyrnasuð, svimi
Sjaldgæfar:	Eyrmaverkur
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep
Mjög sjaldgæfar:	Hjartabilun, hjartavöðvakvilli, hjartsláttartruflanir, gollurshúsbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðþurrð í hjarta
Tíðni ekki þekkt:	Vökvi í gollurshísi
Æðar	
Algengar:	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitakóf
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Andasauð*, hósti*
Algengar:	Þaddtruflanir, blóðnasir, öndunarfærasjúkdómar, teppa í öndunarvegi, stífla í skúta, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli
Koma örsjaldan fyrir:	Millivefslungnasjúkdómur
Tíðni ekki þekkt:	Bandvefsmýndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]
Meltunarfæri	
Mjög algengar:	Uppköst*, ógleði, kviðverkir, niðurgangur, munnþurrkur*
Algengar:	Meltingartruflanir, vélindisbakflæðissjúkdómur, munnbólga, sár í munni, tungusviði, blæðing úr tannholdi, hægðatregða, uppþemba, gyllinæð, varabólga, þaninn kviður, tannholdsbólga, tungubólga, tannkvillar
Sjaldgæfar:	Brisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðarritilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraritilbólga
Tíðni ekki þekkt:	Litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Hækkað bilirúbín í blóði, lifrarstækkun,

Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, kláði*, húðþurrkur*, útbrot*
Algengar:	Psoriasis, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, húðbólga, rauð útbrot, exem, nætursviti, ofsviti, þrymlabólur, graftarkýli, roðapöt, ofsakláði, óeðlileg áferð hárs, kvilli í nöglum
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki í húð
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasött (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Vöðvaþrautir, liðverkir, verkir í stoðkerfi og stoðvef
Algengar:	Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Beinverkir, vöðvaslappleiki
Mjög sjaldgæfar:	Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, iktsýki
Nýru og þvafæri	
Algengar:	Tíð þvaglát, ofsamiga, óeðlilegt þvag
Mjög sjaldgæfar:	Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, miklar tíðablæðinga, tíðatruflanir, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli, kynlífsröskun, bólga í blöðruhálskirtli, rístruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað*, bólga á stungustað, þreyta, slen, erting, kuldahrollur, hiti, influensulíkindi, veikindi, verkur
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur á stungustað, lasleiki, andlitsbjúgur, búgur í útlimum, óeðlileg líðan, þorsti
Mjög sjaldgæfar:	Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap

* Þessar aukaverkanir voru algengar ($\geq 1/10$ til $< 1/10$) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á PegIntron einlyfjameðferð.

Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar.

Lýsing á völdum aukaverkana hjá fullorðnum

Flest tilfelli dauðkyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (1. eða 2. gráðu á mælikvarða WHO). Það voru nokkur tilfelli ávarlegrar dauðkyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ráðlögðum skömmtum af PegIntron ásamt ribavírini (3. gráðu á mælikvarða WHO: 39 af 186 [21%]; og 4. gráðu á mælikvarða WHO: 13 af 186 [7%]).

Í klínískri rannsókn greindu u.þ.b. 1,2% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með PegIntron eða interferón alfa-2b ásamt ribavírini, frá lífshættulegum geðrænum aukaverkunum meðan á meðferðinni. Þessir aukaverkanir voru m.a. sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttartruflanir, virðast aðallega tengjast fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdómum og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturvefingun á hjarta (sjá kafla 4.4). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um hjartavöðvakvilla, sem gæti gengið til baka þegar meðferð með interferón alfa er hætt, hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið með merki um hjartasjúkdóm fyrir.

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Augnsjúkdómar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá við notkun alfa interferon eru m.a. sjónukvillar (þ.m.t. sjónubjúgur), blæðingar í sjónhimnu, slagæða- eða bláæðastífla í sjónhimnu, vökví í sjónhimnu, breyting á sjónskerpu eða sjónsviði, sjóntaugarbólga og doppubjúgur (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmis- og ónæmissjúkdómum við notkun alfa interferon, þar á meðal skjaldkirtilskvillum, rauðum úlfum, iktsýki (nýtilkomin eða versnun), sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun, æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli og Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (sjá einnig kafla 4.4).

Sjúklingar sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu og fá PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með aðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í stærri rannsóknum með tíðninni > 5%: hægðasýking í munni (14%), áunninn fitukyrkingur (13%), fækkun CD4-eitilfrumna (8%), minnkuð matarlyst (8%), hækkun gamma-glútámýltransferasa (9%), bakverkur (5%), hækkun amýlase í blóði (6%), hækkun mjólkursýru í blóði (5%), frumusundrandi lifrabólga (6%), hækkun lípasa (6%) og verkur í útlím (6%).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eiturverkun á hvatbera

Greint hefur verið frá eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublósýringu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fá núkleósíðbakritahemla ásamt ribavírini vegna samtímis HCV-sýkingar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu

Þótt eiturverkanir á blóð, eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftast komið fram hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með því að breyta skömmtum og sjaldan var þörf á ótímabærum meðferðarlokum (sjá kafla 4.4). Oftast var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini samanborið við sjúklinga sem fengu interferon alfa-2b í samsettri meðferð með ribavírini. Í rannsókn 1 (sjá kafla 5.1) kom í ljós lækkun á heildarfjölda daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12% (23/194) sjúklinga sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini.

Fækkun CD4-eitilfrumna

Samsett meðferð með PegIntron og ribavírini tengist lækkun á heildarfjölda CD4+ frumna fyrstu 4 vikurnar án lækkunar á hlutfalli CD4+ frumna. Minnkaður fjöldi CD4+ frumna gekk til baka ef skammtar voru lækkðir eða meðferð hætt. Notkun PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini hafði engin sjáanleg áhrif á stjórn HIV-veirumagni í blóði meðan á meðferðinni stóð eða við eftirfylgni. Tilmarkaðar upplýsingar varðandi öryggi (N = 25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV-/HIV-sýktir og með CD4+ gildi < 200/μl (sjá kafla 4.4).

Þetta er samantekt á eiginleikum þeirra andretróveirulyfja sem notuð eru samtímis HCV-meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega sjórur eiturverkana þegar PegIntron er gefið í samsettri meðferð með ribavírini.

Börn

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglungum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini þurfti að breyta skömmtum hjá 25% sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennu aukaverkanir hjá börnum og unglungum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með PegIntron og ribavírini sást vaxtarskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtarskerðing var mjög algeng meðan á

meðferð stóð (í lok meðferðar var meðallækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70% sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðaltalslækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20% barnanna voru áfram með vaxtarskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Niútiú og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var hundraðshlutamarkslækkun líkamspýngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, eftir langtímaeftirfyrirannsókn í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamspýngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarhóp meðan á meðferðarfasanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfyrirannsóknitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80%), höfuðverkur (62%), daufkyrningafæð (33%), þreyta (30%), kystarleysi (29%) og roði við stungustað (29%). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir, sem voru tilkynntar hjá 7% (8/107) sjúklinga, voru verkur á stungustað (1%), verkur í útlím (1%), höfuðverkur (1%), daufkyrningafæð (1%) og hiti (4%). Mikilvægar meðferðartengdar aukaverkanir, sem komu fram hjá sjúklingabýgningu, voru taugaveiklun (8%), árásargirmi (3%), reiði (2%), þunglyndi/geðdeyfð (4%) og vanstarfsemi skjaldkirtils (3%), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxíni við vanstarfsemi skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir voru tilkynntar í rannsókninni hjá börnum og unglíngum sem meðhöndlaðir voru með PegIntron ásamt ribavírini. Aukaverkanirnar eru taldar upp í **töflu 7** eftir líffærakerfum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum).

Innan tíðniflekkna eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 7 Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum sem meðhöndlaðir voru með PegIntron ásamt ribavírini og voru mjög algengar, algengar eða sjaldgæfar

Sjúklingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sveppasýking, influensa, herpes-sýking í munn, bólga í miðeyra, kokbólga af völdum streptókokka, nefkoxbólga, skútabólga
Sjaldgæfar:	Lungnabólga, iðraþráðormaveiki, njálgur, ristill, netjubólga, þvagfærasýking, maga- og garnabólga
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, hvítfrumnafeð, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlastækkar
Innkirtlar	
Algengar:	Skjaldvakabrestur

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar ^s , sjálfsvígstilraunir ^s , þunglyndi, árásgirni, tilfinningasveiflur, reiði, æsingur, kvíði, breyting á geðslagi, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martröð
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Breytt bragðskyn, yfirlið, athyglisbrestur, svefnhöfgi, lélegur svefn
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, sinnuleysi, náladofi, skert snertiskyn, skynhreyfingaför, skjálfti
Augu	
Algengar:	Augnverkur
Sjaldgæfar:	Blæðing í táru, kláði í augum, glærubólga, þokusýn, ljósfæni
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarótt, hraðsláttur
Æðar	
Algengar:	Húðroði
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Hósti, blóðnasir, verkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Hvæsandi öndun, óþægindi í nefi, nefrennsli
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkir, verkur í öfri hluta kviðar, uppköst, ógleði
Algengar:	Niðurgangur, munnslímusæri, varasprungur, sár í munni, óþægindi í maga, verkur í þuðni
Sjaldgæfar:	Meltingartruflanir, tannholdsbólga
Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, húðþurrkur
Algengar:	Kláði, útbrot, rauð útbrot, exem, þrymlabólur, roðapöt
Sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, húðflögnun, röskun á húðlitun, ofnæmishúðbólga, mislitun húðar
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Vöðvaþrautir, liðverkir
Algengar:	Verkir í stoðkerfi og stoðvef, verkur í útlím, bakverkur
Sjaldgæfar:	Vöðvakreppa, vöðvakippir
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar:	Próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Konur: Tíðaðrautir

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Roði á stungustað, þreyta, hiti, kuldahrollur, inflúensulík veikindi, slen, verkir, lasleiki, skapstygð
Algengar:	Viðbrögð á stungustað, kláði á stungustað, útbrot á stungustað, þurrkur á stungustað, verkur á stungustað, kuldatilfinning
Sjaldgæfar:	Brjóstverkir, óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Minni vaxtarhraði (minni hæð og/eða minni þyngd miðað við aldur)
Algengar:	Hækkun skjaldvakahormóns í blóði, hækkun tyroglóbúlíns
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsmótefnamælinga
Áverkar og eitrarir	
Sjaldgæfar:	Mar

⁸áhrif (class effect) lyfja sem innihalda interferon-alfa, sem greint hefur verið frá eftir hefðbundna interferon meðferð hjá fullorðnum og börnum. Greint hefur verið frá því við notkun PegIntron hjá fullorðnum sjúklingum.

Lýsingar á völdum aukaverkunum hjá börnum og unglíngum

Flestar breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum í klínísku rannsókninni á PegIntron/ribavírini voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðlagna, daufkyrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða endanlegrar meðferðar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu PegIntron ásamt ribavírini í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá skömmtum sem eru allt að 10,5-faldir ætlaðir skammtar. Hámarksdagsskammtur, sem greint hefur verið frá, er 1.200 mikróg á einum degi. Þær aukaverkanir, sem sjást eftir ofskömmtun í tengslum við PegIntron, eru almennt í samræmi við þekkt öryggi PegIntron, hins vegar geta aukaverkanirnar orðið alvarlegri. Þær aðferðir sem tíðkast til að auka brotthvarf lyfsins, t.d. skilun, hafa ekki komið til þóttum. Ekkert sérstakt mótefni fyrir PegIntron er tiltækt, því er einkenameðferð röðborð ef til ofskömmtunar kemur, ásamt nánu eftirliti með sjúklingnum. Ef eitrunarmiðstöð er lyfshendi er mælt með að leita ráða þar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Þokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), Interferon, ATC flokkur: L03 A B10.

Raðbrigða interferon alfa-2b tengist samgilt mónometoxýpólýetýlenglýkóli með útskiptingu að meðaltali 1 mól af pólýmer/mól af próteini. Meðalmólpungi er u.þ.b. 31.300 dalton þar sem próteinhlutinn er um það bil 19.300.

Verkunarháttur

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt að líffræðileg virkni PegIntron er komin frá interferon alfa-2b hlutanum.

Frumuvirkni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, t.d. Rhesus-ápar móttækilegir fyrir lyfjafirborðun þegar þeir eru útsettir fyrir mannainterferonum af gerð I.

Eftir að interferon binst frumuhimnunni kemur það af stað flóknu ferli innanfrumuviðbragða sem felast í virkjun ákveðinna ensíma. Talið er að þetta ferli sé a.m.k. að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum frumuviðbrögðum við interferon, þar á meðal hömlun á veirufjölgun í veirusmitaðri frumu, bælingu á frumskiptingu og ónæmistemprandi virkni, eins og aukningar á átvirkni átrumna og vegna aukningar á sértækum eituráhrifum eitilfrumna á markfrumur. Hver þessara þátta sem er eða allir þessir þættir geta stuðlað að meðferðaráhrifum interferons.

Raðbrigða interferon alfa-2b kemur einnig veirufjölgun *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að nákvæm verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur, virðist það breyta efnaskiptum hýsilfrumna. Þessi verkun kemur veirufjölgun eða ef fjölgun er virk, geta nýmyndaðar veiruagnir (viru) ekki komist út úr frumunni.

Lyfhrif

Lyfhrif PegIntron voru metin í stakskammta rannsókn með hækkandi skömmtum hjá heilbrigðum einstaklingum með því að athuga breytingu á líkamshita (munnmæling), styrk neopterin, eins og neopterin og 2'5' oligoadenylate synthetasa (2'5'-OAS) og einnig fjölda hvítu blóðkorna og daufkyrninga. Einstaklingar sem meðhöndlaðir voru með PegIntron sýndu væga skammtaháða hækkun líkamshita. Eftir staka skammta af PegIntron á milli 0,25 og 2 mikróg/kg/viku; hækkandi styrkur neopterin í blóði skammtaháð. Fækkun hvítra blóðkorna og daufkyrninga í lok fjórðu viku var háð skammti PegIntron.

Verkun og öryggi - Fullorðnir

Þriggja lyfja meðferð með PegIntron, ribavírini og boceprevíri
Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs.

Einlyfjameðferð með PegIntron og tveggja lyfja meðferð með PegIntron og ribavírini Sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Tvær lykilrannsóknir hafa farið fram, einnar (C/97-010) á PegIntron-einlyfjameðferð; hin (C/98-580) á PegIntron ásamt ribavírini. Sjúklingar sem uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum, voru með langvinna lifrabólgu C sem var staðfest með jákvæðu HCV-RNA í kjarnsýrumögnun (PCR) mælingu (> 30 a.e./ml), lifrafefssýni samræmdest vefjafræðilegri sjúkdómsgreiningu á langvinnri lifrabólgu C án annarrar ástæðu fyrir langvinnri lifrabólgu, og óeðlilegu ALT-gildi í sermi.

Í rannsókninni á PegIntron einlyfjameðferð voru samtals 916 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C, sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir með PegIntron (0,5, 1,0 eða 1,5 mikróg/kg/viku) í eitt ár og síðan fylgt eftir í sex mánuði. Að auki fengu 303 sjúklingar interferon alfa-2b (3 milljónir alþjóðlegra eininga þrisvar í viku) til samanburðar. Þessi rannsókn sýndi að PegIntron leið yfirburði yfir interferon alfa-2b (**tafla 8**).

Í PegIntron samsettri rannsókn voru alls 1.530 sjúklingar, sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir í eitt ár samkvæmt einni af eftirfarandi meðferðaráætlanum:

- PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) + ribavírinn (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 mikróg/kg/viku í 11 mánuði) + ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 milljónir alþjóðlegra eininga þrisvar í viku) + ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) (n = 505).

Í þessari rannsókn var samsetningin PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) og ribavírinn mun áhrifaríkari en samsetningin interferon alfa-2b og ribavírinn (**tafla 8**), einkum hjá þeim sjúklingum sem sýktir voru af arfgerð 1 (**tafla 9**). Viðvarandi svörun var metin með svörunarhlutfalli sex mánuðum eftir meðferðarlok.

HCV-arfgerð og veirumagn áður en meðferð hefst eru forspárættir um horfur sem vitað er að hafa áhrif á svörunarhlutfall. Hins vegar sást að svörunarhlutfall í þessari rannsókn var einnig háð skammti ríbavírins sem gefinn var ásamt PegIntron eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum, sem fengu > 10,6 mg/kg af ríbavírini (800 mg skammtur ætlaður fyrir 75 kg sjúkling), án tillits til arfgerðar eða veirumagns, var svörunarhlutfall við PegIntron og ríbavírinn verulega hærra en hjá þeim sem fengu ≤ 10,6 mg/kg af ríbavírini (**tafla 9**), þó að svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu > 13,2 mg/kg ríbavírinn hafi verið enn hærra.

Tafla 8 Viðvarandi veirufraðileg svörun (% sjúklinga HCV-neikvæðir)

Meðferðaráætlun	PegIntron-einlyfjameðferð				PegIntron + ríbavírinn		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Fjöldi sjúklinga	304	297	315	303	511	514	507
Svörun við meðferðarlok	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Viðvarandi svörun	23%	25%	18%	12%	54%*	47%*	47%*

P 1,5 PegIntron 1,5 míkrog/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 míkrog/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 míkrog/kg

I Interferon alfa-2b 3 milljónir a.e.

P 1,5/R PegIntron (1,5 míkrog/kg)+ ríbavírinn (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 míkrog/kg) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e.) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 á móti I

** p = 0,0143 P 1,5/R á móti I/R

Tafla 9 Viðvarandi svörunarhlutfall með PegIntron + ríbavírini (eftir ríbavírinn-skammti, arfgerð og veirumagni)

HCV arfgerð	Ríbavírinn-skammtur (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Allar arfgerðir	Allir	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Arfgerð 1	Allir	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./ml	Allir	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Arfgerð 1 > 600.000 a.e./ml	Allir	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Arfgerð 2/3	Allir	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 míkrog/kg) + ríbavírinn (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 míkrog/kg) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e.) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

Rannsókn á PegIntron-einlyfjameðferð voru lífsgæði sjúklinga síður skert við skammtinn 0,5 míkrog/kg af PegIntron en 1,0 míkrog/kg af PegIntron einu sinni í viku eða 3 milljónir a.e. af interferon alfa-2b þrisvar í viku.

Í aðskilinni rannsókn fengu 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 1,5 míkrog/kg af PegIntron undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg -1.400 mg af ríbavírini til inntöku í 6 mánuði (aðeins þrjár sjúklingar vógu > 105 kg, og fengu á grundvelli líkamspýngdar 1.400 mg skammt) (**tafla 10**). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpulífur (Knodell 3/4).

Tafla 10 Veirufræðileg svörun í lok meðferðar, viðvarandi veirufræðileg svörun og bakslag eftir HCV-arfgerð og veirumagni*

	PegIntron 1,5 mikróg/kg einu sinni í viku ásamt ríbavírini 800-1.400 mg/dag		
	Svörun við lok meðferðar	Viðvarandi veirufræðileg svörun	Bakslag
Allir einstaklingar	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600.000 a.e./ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600.000 a.e./ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600.000 a.e./ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600.000 a.e./ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

*Litið var þannig á að þeir sem voru með HCV-RNA-gildi sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikomu í 12. viku og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikomu í 24. viku, væru með viðvarandi veirufræðilega svörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við og eftir 12 vikna eftirfylgnirammann voru taldir vera með enga veirufræðilega svörun í eftirfylgnikomu í 24. viku.

6 mánaða meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í samsettu lykilarannsókninni; 5% á móti 14% þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18% á móti 49% þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) PegIntron 1,5 mikróg/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt ríbavírini eftir þyngd. Í heild var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir 24. vikna meðferðartímabil 50%. Fjórutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA-þéttni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga kom í ljós í bráðabirgðagreiningu (n=49) og var síðar staðfest (n=40). Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48. vikna meðferð geti tengst hærra viðvarandi veirufræðilegu svörunarhlutfalli (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 í samanburði við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

Í stórra slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í 48. vikna meðferð samkvæmt tveimur mismunandi meðferðaráætluðum með PegIntron/ríbavírini [PegIntron 1,5 mikróg/kg og 1 mikróg/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt ríbavírini 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 mikróg gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ríbavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Svörun við meðferðinni var mæld með viðvarandi veirufræðilegri svörun sem er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (sjá **töflu 11**).

Tafla 11 Veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku, svörun í lok meðferðar, bakslagstíðni* og viðvarandi veirufræðileg svörun

Meðferðarhópur	% (fjöldi) sjúklinga		
	PegIntron 1,5 míkrog/kg + ribavírin	PegIntron 1 míkrog/kg + ribavírin	peginterferon alfa-2a 180 míkrog + ribavírin
Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Svörun í lok meðferðar*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Bakslag	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Viðvarandi veirufræðileg svörun	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR-mæling, með lægri magnákvörðunarmörk 27 a.e./ml

Snemmkommin veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku ekki fyrir hendi (mælanlegt HCV-RNA með $< 2 \log_{10}$ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi uppræingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leiddi samsett meðferð með PegIntron (1,5 míkrog/kg/ribavírini til herra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við PegIntron 1 míkrog/kg skammt. Þegar PegIntron 1,5 míkrog/kg ásamt ribavírini var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum með eðlileg ALT gildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml við upphaf meðferðar og hjá sjúklingum > 40 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var herra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

Forspa gildi veirufræðilegrar svörunar - Sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður: Veirufræðileg svörun í 12. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 2 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirufræðileg svörun í 4. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 1 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímapunktur (meðferðarvika 4 og 12) hafa forspara gildi varðandi viðvarandi veirufræðilega svörun (tafla 12).

Tafla 12 Forspara gildi veirufræðilegrar svörunar í samsettri meðferð með PegIntron 1,5 míkrog/kg/ribavírini 800-1.400 mg

	Neikvæðir			Jákvæðir		
	Engin svörun í meðferðarviku	Engin varanleg svörun	Neikvæð forspargildi	Svörun í meðferðarviku	Viðvarandi svörun	Jákvæð forspargildi
Afgerð 1*						
Við viku 4*** (n=950)						
HCV-RNA neikvæðir	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)

HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Við viku 12*** (n=915)						
HCV-RNA neikvæðir	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Arfgerð 2, 3**						
Við viku 12 (n= 215)						
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

***Niðurstöðurnar eru frá einum tímupunkti. Það gæti vantað sjúklinga eða hann verið með önnur gildi í 4. eða 12. viku.

† Viðmið sem notuð voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV-RNA mælist jákvætt í 12. viku og $< 2 \log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi hætta sjúklingar á meðferð, Ef HCV-RNA mælist jákvætt og $\geq 2 \log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV-RNA aftur í 24. viku og ef það mælist jákvætt hætta sjúklingar á meðferð.

Neikvæða forspárgildið fyrir viðvarandi vandræðilega svörun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með PegIntron sem einlyfjameðferð er 98%.

Sjúklingar sem eru samtímis HCV- og HIV-sýktir

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem eru sýktir bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknum er sýnd í **töflu 13**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort PegIntron (1,5 míkrog/kg/viku) ásamt ribavírini (800 mg/dag) eða interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku) ásamt ribavírini (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort PegIntron (100 eða 150 míkrog/viku, byggt á líkamsþyngd) ásamt ribavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) eða interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ribavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) en þeir voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 13 Viðvarandi veirufraðileg svörun, flokkað er eftir arfgerð, eftir samsetta meðferð með PegIntron og ríbavírini, hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu

	Rannsókn 1 ¹			Rannsókn 2 ²		
	PegIntron (1,5 míkróg/kg/viku) + ríbavírini (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírini (800 mg)	p-gildi ^a	PegIntron (100 eða 150 ^c míkróg/viku) + ríbavírini (800-1.200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírini (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,027
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (10/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 míkróg/viku af PegIntron og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 míkróg/viku af PegIntron.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Vefjafræðileg svörun: Vefjasýni úr lifur var tekið fyrir og eftir meðferð úr 210 af 412 einstaklingum (51%) í rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu PegIntron samsettri meðferð með ríbavírini lækkaði bæði Metavir-skor og Ishak-einkunn. Þessi lækkun var marktæk hjá þeim sem svöruðu meðferðinni (-0,3 fyrir Metavir og -1,2 fyrir Ishak) og stöðug (0,0 fyrir Metavir og -0,2 fyrir Ishak) hjá þeim sem svöruðu ekki meðferðinni. Varðandi virkni þá kom bati í ljós hjá þriðjungi þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakandi. Enginn bati kom í ljós varðandi bandvefsmýndun í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhrörnun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

PegIntron/ríbavírini endurmeðferð eftir meðferðarrest fyrri meðferðar

Í rannsókn, sem ekki var samhæfurannsókn, var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega bandvefsmýnduninni meðferðarrest með samsettri meðferð með alfa interferoni/ríbavírini, veitt endurmeðferð með PegIntron 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku í samsettri meðferð með ríbavírini í skömmum málum við líkamspýngd.

Meðferðarrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem bakslag eða skortur á svörun (HCV-RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k 12 vikna meðferðar).

Sjúklingar, sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku, héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Viðvarandi veirufraðileg svörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð (**tafla 14**).

Tafla 14 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarbrest fyrri meðferðar

Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufraðilega svörun eftir endurtekna meðferð					
	interferon alfa/ribavírín		peginterferon alfa/ribavírín		Heildarfjöldi*
	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufraðileg svörun % (n/N) 99% CI	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufraðileg svörun % (n/N) 99% CI	Viðvarandi veirufraðileg svörun % (n/N) 99% CI
Heildar	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.295) 19,5; 23,9
Fyrri svörun					
Bakslag	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 (124/329) 32,8; 42,6
<u>Arfgerð 1/4</u>	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
<u>Arfgerð 2/3</u>	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	16,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
<u>Arfgerð 1/4</u>	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
<u>Arfgerð 2/3</u>	67,9 (74/109)	70,9 (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
<u>Arfgerð</u>					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	71,1 (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
META VIR bandveislyndunar- svörun					
12	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
Veirumagn í upphafi					

	Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ribavírinn		peginterferon alfa/ribavírinn		Heildarfjöldi*
Mikið veirumagn (>600.000 a.e./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
Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./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 (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis-/plasma-HCV-RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar. HCV-RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknarstofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla (ITT), þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta a.m.k. 12 vikna meðferð.

Almennt var HCV-RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36% (821/2.286) sjúklinga í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 56% (463/823). Hjá sjúklingum eftir meðferðarbrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og þeir svöru neikvæðir í 12 viku var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 59% og 50%, t.m.á. (60mu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda en mælanlegt veirumagn í 12. viku héldu samtals 188 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12%.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ribavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ribavírini (12,4% á móti 28,6%). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma - Fulltími

Í stórra langtímaeftirfylgnirannsókn voru 527 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með PegIntron (með eða án ribavírins) í undangenginni rannsókn. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta varanleika viðvarandi veirufræðilegrar svörunar og hrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður. 327 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 3 af 366, sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun, fengu bakslag meðan á rannsókninni stóð.

Kaplan-Meier-áætlun um áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 99% með 95% öryggisbili [98%-100%]. Viðvarandi veirufræðileg svörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C með PegIntron (með eða án ribavírins) leiddi til langtímaveiruútrýmingar, hjöðunar lifrarsýkingarinnar og klínískis „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta útilokar þó ekki lifrarsjúkdóma hjá sjúklingum með skorpulífur (þ.m.t. lifrarkrabbamein).

Verkun og svæði - börn

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með ribavírini, 15 mg/kg á dag, auk PegIntron 60 mÍkróg/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðisins voru börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með PegIntron og ribavírini hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4, og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 15**.

Tafla 15 Viðvarandi veirufræðileg svörun ($n^{a,b}$ (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur $n=107$

	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svara meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (\geq 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma - Börn

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma-áhorfs eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

5.2 Lyfjahvörf

PegIntron er vel skilgreind pólýetýlenglykól- breytt (pegýleruð) afleiða af interferon alfa-2b og er einkum samansett af mónópegýleruðum hópum. Helmingunartími PegIntron í blóði er lengri miðað við interferon alfa-2b sem er ekki pegýlerað. PegIntron getur rofnað (afpegýlerast) í frítt interferon alfa-2b. Líffræðileg virkni pegýleraðra ísómara er svipuð, en minni en virkni interferon alfa-2b.

Eftir gjöf undir húð næst hámarksstyrkur í sermi 15-44 klukkustundum eftir gjöf skammts, og helst í allt að 48-72 klukkustundir eftir gjöf skammts.

C_{max} og AUC-mælingagildi fyrir PegIntron hækka í hlutfalli við skammtinn. Meðaldreifingarrúmmál er 0,99 l/kg.

Eftir gjöf margra skammta safnast upp ónæmisvirkt interferon. Samt sem áður eykst líffræðileg virkni lítið samkvæmt niðurstöðum úr mælingum á vefjasýnum.

Meðal (SD) helmingunartími útskilnaðar PegIntron er u.þ.b. 40 klukkustundir (13,3 klukkustundir) með úthreinsun 22 ml/klst./kg. Ennþá er ekki vitað á hvern hátt úthreinsun interferons fer fram hjá mönnum. Hins vegar gæti verið að minnihluti PegIntron (u.þ.b. 30%) skiljist út um nýru.

Ekki nýrnastarfsemi

Miðað bil 30% af heildarúthreinsun PegIntron virðist vera um nýru. Í stakskammta rannsókn (1,0 mkró/kg) á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hækkaði C_{max} , AUC og helmingunartíminn í réttu hlutfalli við stig nýrnaskerðingarinnar.

Eftir marga skammta af PegIntron (1,0 mkró/kg gefin undir húð vikulega í fjórar vikur) minnkar úthreinsun PegIntron um 17% að meðaltali hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mínútu) og um 44% að meðaltali hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mínútu) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Á grundvelli upplýsinga úr rannsóknum á einum skammti var úthreinsun svipuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem voru ekki í skilun og sjúklingum í blóðskilun. Skammt PegIntron-einlyfjameðferðar á að minnka hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu má ekki

meðhöndla með PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð) (sjá kafla 4.3).

Vegna verulegs breytileika á lyfjahvörfum interferons milli einstaklinga er ráðlagt að fylgst sé gaumgæfilega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi meðan á meðferð með PegIntron stendur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf PegIntron hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahvörf PegIntron eftir einn 1 míkróg/kg skammt sem gefinn var undir húð. Upplýsingar gefa til kynna að ekki sé þörf á að breyta skammti PegIntron eftir því sem sjúklingarnir eru eldri.

Börn

Lyfjahvörf PegIntron og ríbavírins (hlykja og mixtúru) eftir endurtekna skammta hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglíngum, sem fengu aðlagaða skammta miðað við líkamsyfirborð af PegIntron 60 míkróg/m²/viku, er áætlað hlutfall eftir logaríðmaumbreytingu (log transformed ratio) þeirrar útsetningar sem spáð er fyrir um að verði milli skammta, 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meiri en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkróg/kg/viku.

Interferon-mótefni (hlutleysandi þættir)

Rannsóknir á interferon-mótefnum voru gerðar á sermissýnum hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í klínísku rannsókninni. Interferon-hlutleysandi mótefni upphéfa virkni interferons gegn veirum. Klínísk tíðni hlutleysandi þátta, sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu PegIntron 0,5 míkróg/kg, er 1,1%.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsakað hefur verið hvort ríbavírinn berst með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærrí en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur áætæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er áhættuáttakmörkuð samandi við meðferðarþéttu ríbavírins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

PegIntron

Aukaverkanir, sem sáust ekki í klínískum rannsóknum, sáust heldur ekki í rannsóknum á eiturverkunum á öpum. Þessar rannsóknir takmörkuðust við fjórar vikur vegna myndunar andinterferon-mótefna hjá flestum öpum.

Æxlunarrannsóknir á PegIntron hafa ekki farið fram. Það hefur sýnt sig að interferon alfa-2b veldur fósturþétti hjá primötum. Líklegt er talið að PegIntron hafi einnig þessi áhrif. Ekki er vitað hvort PegIntron hafi áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort efnisþættir þessa lyfs berist í mjólk tilraunadýra eða þjóstmjólk (sjá kafla 4.6 varðandi viðeigandi upplýsingar um meðgöngu og brjóstgjöf). PegIntron hafði ekki eiturverkun á erfðaefti.

Sýnt var fram á hlutfallslega litla eiturverkun (non-toxic) mónómetoxypólýetýlenglýkóls (mPEG), sem losnar við umbrot PegIntron *in vivo*, í forklínískum rannsóknum á bráðum og hálflangvinnum (subchronic) eiturverkunum hjá nagdýrum og öpum, stöðluðum fóstursvísa-fóstursþroskarannsóknum og í *in vitro* stökkbreytingargreiningu.

PegIntron ásamt ríbavírini

Þegar PegIntron var notað ásamt ríbavírini olli það ekki neinum aukaverkunum sem ekki höfðu sést áður með öðru hvoru virka efninu einu sér. Aðalbreytingin sem tengdist meðhöndluninni var

afturkræft, vægt til miðlungs alvarlegt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með PegIntron á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eiturverkunum hjá ungvíði hafa sýnt minniháttar, skammtaháða vaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ríbavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum Rebetols ef gefa á PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn (duft)

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat

Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat

Súkrósi

Pólýsorbit 80

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Eingöngu má leysa lyfið upp með leysi sem fylgir (sjá kafla 6.1). Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Fyrir blöndun

3 ár.

Eftir blöndun

Efna- og eðlisfræðilegar geymsluþols rannsóknir hafa sýnt fram á að geyma má lyfið eftir blöndun í 24 klukkustundir við 2°C-8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, er geymslutíminn og geymsluaðstæður á ábyrði þess sem notar lyfið og það ætti yfirleitt ekki að vera lengur en í 24 klukkustundir við 2°C-8°C.

6.4 Sérstakar varðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Stungulyfsstofninn (duftið) er í 2 ml hettuglasi (úr tinnugleri af gerð I) með gúmmítappa með álhettu og hlíf úr pólýprópýleni. Leysirinn er í 2 ml lykju (úr tinnugleri af gerð I).

PegIntron er markaðssett í eftirtöldum pakkningum:

- 1 hettuglas af stungulyfsstofni og 1 lykja af leysi fyrir stungulyf;
- 1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi fyrir stungulyf, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka.
- 4 hettuglös af stungulyfsstofni og 4 lykjur af leysi fyrir stungulyf;
- 4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi fyrir stungulyf, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur;

- 6 hettuglós af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi fyrir stungulyf.
- 12 hettuglós af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi fyrir stungulyf, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas skal blandað með 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf svo unnt sé að gefa 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron-stungulyfs þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas umframmagn af leysi og PegIntron dufti til þess að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkleiki fullbúinnar lausnar er 50 míkróg/0,5 ml.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas skal blandað með 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf svo unnt sé að gefa 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron-stungulyfs þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas umframmagn af leysi og PegIntron dufti til þess að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkleiki fullbúinnar lausnar er 80 míkróg/0,5 ml.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas skal blandað með 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf svo unnt sé að gefa 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron-stungulyfs þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas umframmagn af leysi og PegIntron dufti til þess að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkleiki fullbúinnar lausnar er 100 míkróg/0,5 ml.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas skal blandað með 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf svo unnt sé að gefa 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron-stungulyfs þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas umframmagn af leysi og PegIntron dufti til þess að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkleiki fullbúinnar lausnar er 120 míkróg/0,5 ml.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas skal blandað með 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf svo unnt sé að gefa 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron-stungulyfs þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas umframmagn af leysi og PegIntron dufti til þess að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkleiki fullbúinnar lausnar er 150 míkróg/0,5 ml.

Notað tal sæfða sprautu og nál þegar 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf er dælt í hettuglasið með PegIntron. Duftið er leyst upp með því að hrista varlega. Viðeigandi skammtur er síðan dreginn upp með sæfðu sprautunni og síðan gefinn. Allar nánari leiðbeiningar er að finna í viðauka með fylgiseðli.

Erís og á við um öll stungulyf á að skoða blönduðu lausnina vel áður en hún er gefin. Blandaða lausnin á að vera tær og litlaus. Ef mislitun eða agnir eru til staðar skal ekki nota lausnina. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

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 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

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 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

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 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

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 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. maí 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. maí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 50 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 80 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 100 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 100 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 120 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 120 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 150 míkróg af peginterferon alfa-2b eins og það er mælt á grundvelli próteins.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 150 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

Virka efnið er samgild samsetning raðbrigða interferon alfa-2b* og mónómetoxýpólýetýlenglýkóls. Styrkleika lyfs ætti ekki að bera saman við styrkleika annarra pegýleraðra eða ópegýleraðra próteina úr sama lækningaflokki (sjá kafla 5.1).

*Framleitt með rDNA-tækni í *E. Coli* frumum sem hafa erfðafræðilega framleitt plasmíð kynblandað með interferon alfa-2b geni sem fengið er frá hvítum blóðkornum úr mönnum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg af súkrósa í 0,5 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Hvítt duft.
Tær og litlaus leysir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir (þriggja lyfja meðferð)

PegIntron, í samsettri meðferð með ríbavírini og boceprevíri (þriggja lyfja meðferð), er ætlað til meðferðar við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C, arfgerð 1, hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með lifrarsjúkdóm án lifrabilunar (compensated liver disease) sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður eða ef fyrri meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ríbavírins og boceprevírs þegar nota á PegIntron í samsettri meðferð með þessum lyfjum.

Fullorðnir (tveggja lyfja meðferð og einlyfjameðferð)

PegIntron er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga (18 ára og eldri) sem eru með langvinnna lifrabólgu C og eru jákvæðir með tilliti til lifrabólgu C-veiru RNA (HCV-RNA) þar með talið sjúklingar með skorpulífur án lifrabilunar og/eða klínískt stöðuga HIV-sýkingu samtímis (sjá kafla 4.4).

PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini (tveggja lyfja meðferð) er ætlað til meðferðar við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, þar með talið sjúklingum sem eru samtímis með klínískt stöðuga HIV-sýkingu og fullorðnum sjúklingum sem ekki hefur gagnast fyrri samsett meðferð með interferon alfa (pegýleruðu eða ópegýleruðu) og ríbavírini eða einlyfjameðferð með interferon alfa (sjá kafla 5.1).

Interferon-einlyfjameðferð, þar með talin PegIntron meðferð, er aðallega ætluð til notkunar í þeim tilfellum þegar um óþol fyrir ríbavírini eða frábendingu fyrir notkun þess er að ræða.

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ríbavírins þegar nota á PegIntron ásamt ríbavírini.

Börn (tveggja lyfja meðferð)

PegIntron er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglíngum með langvinnna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, eru ekki með lifrabilun og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli varstærðingum sem getur verið varanleg hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfalli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum ríbavírinhyllkja eða ríbavírinmixtúru þegar nota á PegIntron ásamt ríbavírini.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einhungis lækni, sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

Skammtar

Gefa skal PegIntron einu sinni í viku með inndælingu undir húð. Skammturinn sem gefinn er fullorðnum fer eftir því hvort lyfið er notað í samsettri meðferð (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð) eða sem einlyfjameðferð.

Samsett meðferð með PegIntron (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð)

Tveggja lyfja meðferð (PegIntron ásamt ribavírini): Á við um alla fullorðna sjúklinga og börn 3 ára og eldri.

Þriggja lyfja meðferð (PegIntron ásamt ribavírini og boceprevíri): Á við um fullorðna sjúklinga með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1.

Fullorðnir - Skammtastærð

PegIntron 1,5 mikróg/kg/viku ásamt ribavírinhylkjum.

Fyrirhugaðan skammt af PegIntron, 1,5 mikróg/kg, sem nota á ásamt ribavírini má gefa eftir þyngdarflokki með styrkleika PegIntron samkvæmt **töflu 1**. Ribavírinhylki á að taka inn daglega, í tveimur aðskildum skömmtum, með fæðu (að morgni og að kvöldi).

Tafla 1 Skammtur fyrir samsetta meðferð*

Líkamsþyngd (kg)	PegIntron		Ribavírinhylki	
	PegIntronstyrkur (míkróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (ml)	Heildar-dagsskammtur ribavírins (mg)	Fjöldi hylkja (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 3 að kvöldi

c: 3 að morgni, 3 að kvöldi

d: 3 að morgni, 4 að kvöldi

* Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs varðandi lífsgæðis- og þvívir-skammt sem gefa skal í þriggja lyfja meðferð.

Fullorðnir - Meðferðarlengd - Siúllíngur sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Þriggja lyfja meðferð: Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs.

Tveggja lyfja meðferð: Foss þá viðvarandi veirufræðilegrar svörunar - Sjúklingar sýktir af veiru af arfgerð 1, sem ná hvorki ómælanlegu HCV-RNA né fullnægjandi veirufræðilegri svörun í 4. eða 12. viku eru mjög ólíklegir til að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun og meta ætti hvort hætta beri meðferðinni (sjá einnig kafla 5.1).

- Arfgerð 1:
 - Sjúklingar sem eru með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku, ættu að halda áfram á meðferð 1 níu mánuði til viðbótar (þ.e. samtals 48 vikur).
 - Sjúklinga með mælanlegt en ≥ 2 log minnkun á HCV-RNA-gildi miðað við upphafsgildi í 12. meðferðarviku á að endurmeta í 24. meðferðarviku og ef HCV-RNA er ómælanlegt eiga þeir að halda áfram og ljúka meðferðinni (þ.e. samtals 48 vikur). Ef hins vegar HCV-RNA er enn mælanlegt í 24. meðferðarviku skal íhuga að hætta meðferðinni.
 - Hjá undirhópi sjúklinga með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) sem verða HCV-RNA-neikvæðir í 4. viku meðferðar og eru enn HCV-RNA-neikvæðir í 24. viku, mátti annaðhvort stöðva meðferðina eftir þetta 24 vikna meðferðartímabil eða halda áfram í 24 vikur til viðbótar (þ.e. 48 vikna meðferð í heild). Hins vegar tengist hugsanlega 24 vikna heildar meðferðartímabil meiri hættu á bakslagi en 48 vikna meðferðartímabil (sjá kafla 5.1).
- Arfgerð 2 eða 3:

Ráðlagt er að allir sjúklingar fái tveggja lyfja meðferð í 24 vikur, fyrir utan sjúklinga sem eru smitaðir af bæði HCV og HIV en þeir eiga að fá meðferð í 48 vikur.

- Arfgerð 4:
Yfirleitt er talið erfðara að meðhöndla sjúklinga sem sýktir eru af arfgerð 4 og takmörkuð rannsóknargögn (n=66) benda til að þeir þurfi sambærilega lengd tveggja lyfja meðferðar og þeir sem eru með arfgerð 1.

Fullorðnir - Meðferðarlengd – HCV-/HIV-sýking samtímis

Tveggja lyfja meðferð:

Mælt er með að tveggja lyfja meðferð vari í 48 vikur hjá sjúklingum sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV, óháð arfgerð.

Forspá svörunar eða ekki svörunar hjá sjúklingum sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV - Komið hefur í ljós að snemmkomin veirufræðileg svörun í 12. viku, skilgreind sem 2 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA, hefur forspárgildi fyrir viðvarandi svörun. Neikvætt forspárgildi fyrir viðvarandi svörun hjá HCV-/HIV-smituðum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með PegIntron ásamt ríbavírini var 99% (67/68; rannsókn 1) (sjá kafla 5.1). Jákvætt forspárgildi, sem var 50% (52/104; rannsókn 1), kom í ljós fyrir HCV-/HIV-smitaða sjúklinga sem fengu tveggja lyfja meðferð.

Fullorðnir - Meðferðarlengd – endurtekin meðferð

Þriggja lyfja meðferð: Sjá samantekt á eiginleikum bocephvírs.

Tveggja lyfja meðferð: Forspá viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum, óháð arfgerð, með ómælanlegt gildi HCV-RNA í sermi eftir 12 vikna meðferð, eiga að fá tveggja lyfja meðferð í 48 vikur. Ólíklegt er að sjúklingar, sem hafa ekki náð veirufræðilegri svörun (þ.e. HCV-RNA undir mælanlegum mörkum), eftir endurtekna meðferð í 12 vikur, ná viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir 48 vikna meðferð (sjá einnig kafla 5.1).

Endurtekin samsett meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini sem varir lengur en 48 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1, sem hafa ekki svarað meðferð, hefur ekki verið rannsökuð.

Börn (tveggja lyfja meðferð eingöngu) - Skammtastærð

Skömmtun fyrir börn 3 ára og eldri og unglit eða ef eftir líkamsyfirborði fyrir PegIntron og líkamsþyngd fyrir ríbavírinn. Ráðlagður skammtur af PegIntron er 60 míkróg/m²/viku undir húð ásamt ríbavírini 15 mg/kg/sólarhring til inntöku tveimur aðskildum skömmum með mat (að morgni og að kvöldi).

Börn (tveggja lyfja meðferð eingöngu) - Meðferðarlengd

- Arfgerð 1:
Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 1 ár. Með því að áætla út frá upplýsingum úr klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með hefðbundnu interferoni hjá börnum (neikvætt forspárgildi 6% fyrir interferon alfa-2b/ríbavírinn), er mjög ólíklegt að sjúklingar sem ná ekki veirufræðilegri svörun eftir 12 vikur ná viðvarandi veirufræðilegri svörun. Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með PegIntron/ríbavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA gildi eftir 12 vikur hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.

Arfgerð 2 eða 3:

Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 24 vikur.

Arfgerð 4:

Aðeins 5 börn og unglingar með arfgerð 4 voru meðhöndlaðir í klínísku rannsókninni á PegIntron/ríbavírini. Ráðlögð lengd tveggja lyfja meðferðar er 1 ár. Ráðlagt er að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með PegIntron/ríbavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í 12. viku hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.

PegIntron-einlyfjameðferð – Fullorðnir

Skammtastærð

Meðferðaráætlun við einlyfjameðferð með PegIntron er 0,5 eða 1,0 míkróg/kg/viku. Minnsti fánlegi styrkur PegIntron er 50 míkróg/0,5 ml, þess vegna þarf að aðlaga skammta eftir magni fyrir sjúklinga

sem fá ávísað skammtinum 0,5 mikróg/kg/viku, eins og sýnt er í **töflu 2**. Fyrir skammtinn 1,0 mikróg/kg má aðlaga magnið á svipaðan hátt eða nota annan styrkleika, eins og sýnt er í **töflu 2**. PegIntron-einlyfjameðferð var ekki rannsökuð hjá sjúklingum með bæði HCV- og HIV-sýkingu.

Tafla 2 Skammtar í einlyfjameðferð

Líkamsþyngd (kg)	0,5 mikróg/kg		1,0 mikróg/kg	
	PegIntronstyrkur (mikróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (ml)	PegIntronstyrkur (mikróg/0,5 ml)	Gefið einu sinni í viku (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.
 * Nota verður hettuglas.
 ** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur komið að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Meðferðarlengd

Hjá sjúklingum sem sýna veirufræðilega svörun í 12. viku skal halda meðferð áfram í að minnsta kosti þrjú mánuði til viðbótar (þ.e. samtals 6 mánuði). Ákvörðun um framlengja meðferð í alls eitt ár skal byggja á öðrum þáttum sem hafa áhrif á horfur (t.d. arfgerð, aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning).

Breyting skammta hjá öllum sjúklingum (einlyfjameðferð og samsett meðferð)

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram eða rannsóknaniðurstöður verða óeðlilegar meðan á einlyfjameðferð með PegIntron eða samsettri meðferð stendur, verður að breyta skömmtum PegIntron og/eða ríbavírins eins og við á, þar til að dreymi úr aukaverkunum. Ekki er mælt með því að minnka skammt af boceprevíri. Boceprevír má ekki gefa án PegIntron og ríbavírins. Þar sem meðferðarfylgni getur verið mikið hæg fyrir árangur meðferðar á að halda skömmtum af PegIntron og ríbavírini eins nálægt ráðlögðum viðunandi skömmtum og hægt er. Leiðbeiningar um skammtabreytingar voru þróaðar í flestum rannsóknum.

Leiðbeiningar um skammtaminnkun í samsettri meðferð

Tafla 2a Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum í samsettri meðferð sem byggjast á viðmiðum þáttum í niðurstöðum blóðrannsókna

Niðurstöður mælinga:	Minnkið einungis sólarhringsskammt af ríbavírini (sjá athugasemd 1) ef:	Minnkið einungis skammt af PegIntron (sjá athugasemd 2) ef:	Samsett meðferð stöðvuð ef:
Blóðrauði	≥ 8,5 g/dl, og < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Blóðrönnur: Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á einhverju 4 vikna tímabili meðan á meðferð stendur (varanleg minnkun skammta)		< 12 g/dl 4 vikum eftir skammtaminnkun
Börn og unglingar: Á ekki við			
Hvít blóðkorn	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, og < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Daufkyrningar	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, og < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l

Niðurstöður mælinga:	Minnkið einungis sólarhringsskammt af ríbavírini (sjá athugasemd 1) ef:	Minnkið einungis skammt af PegIntron (sjá athugasemd 2) ef:	Samsett meðferð stöðvuð ef:
Blóðflögur	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$ (fullorðnir) $\geq 50 \times 10^9/l$, og $< 70 \times 10^9/l$ (börn og unglingar)	$< 25 \times 10^9/l$ (fullorðnir) $< 50 \times 10^9/l$ (börn og unglingar)
Bílírúbín-beint	-	-	2,5 x eðlileg efri mörk
Bílírúbín-óbeint	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (í > 4 vikur)
Kreatínín í sermi	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatínín-úthreinsun	-	-	Þetta skal meðferð með ríbavírini ef kreatínínúthreinsun er $< 50 \text{ ml/mínútu}$
Alanín amínótranferasi (ALT) eða Aspartat amínótransferasi (AST)	-	-	2 x upphafsgildi og > 10 x eðlileg efri mörk 2 x upphafsgildi og > 10 x eðlileg efri mörk

Athugasemd 1: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur ríbavírins minnkaður í 1. skipti um 200 mg/sólarhring (nema hjá sjúklingum sem fá 1.400 mg, þá er skammturinn minnkaður um 400 mg/sólarhring). Ef þörf krefur er skammtur ríbavírins minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar ríbavírín-skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg/sólarhring fær hann eitt 200 mg hylki að morgni og tvö 200 mg hylki að kvöldi.

Hjá börnum og unglingum er ríbavírín-skammtur minnkaður í 1. skipti niður í 12 mg/kg/sólarhring og í 2. skipti sem ríbavírín-skammtur er minnkaður er það niður í 8 mg/kg/sólarhring.

Athugasemd 2: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur PegIntron minnkaður í 1. skipti niður í 1 míkrogr/m²/viku. Ef þörf krefur er skammtur PegIntron minnkaður í 2. skipti niður í 0,5 míkrogr/m²/viku. Varðandi sjúklinga á PegIntron-einlyfjameðferð er vísað í leiðbeiningar um minnkun skammta í einlyfjameðferð.

Hjá börnum og unglingum er PegIntron minnkað í 1. skipti niður í 40 míkrogr/m²/viku og þegar skammturinn er minnkaður í 2. skipti er PegIntron minnkað niður í 20 míkrogr/m²/viku.

Minnka má skammt PegIntron hjá fullorðnum með því að minnka ávísað rúmmál eða með því að nota minni styrk eins og sýnt er í **töflu 2b**. Minnka má skammt PegIntron hjá börnum og unglingum með því að minnka ráðlagðan skammt í tveimur þrepum frá upphafsskammti 60 míkrogr/m²/viku, niður í 40 míkrogr/m²/viku og ef þörf er á niður í 20 míkrogr/m²/viku.

Tafla 2b Skammtur PegIntron í samsettri meðferð minnkaður í tveimur þrepum hjá fullorðnum

Skammtur PegIntron minnkaður í 1. skipti niður í 1 míkrog/kg				Skammtur PegIntron minnkaður í 2. skipti niður í 0,5 míkrog/kg			
Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (ml)	Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Leiðbeiningar um minnkun skammts í einlyfjameðferð með PegIntron hjá fullorðnum

Viðmiðunarreglur varðandi breytingu á skammti fyrir fullorðna sjúklinga sem fá PegIntron-einlyfjameðferð eru sýndar í **töflu 3a**.

Tafla 3a Leiðbeiningar um skammta breytingar í PegIntron-einlyfjameðferð hjá fullorðnum sem byggjast á viðmiðunarþáttum í niðurstöðum blóðrannsókna

Mælingagildi	Minnkun um helming á PegIntron-skammti ef:	Stöðvun PegIntron-meðferðar ef:
Daufkyrningar	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, og $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Blóðflögur	$\geq 25 \times 10^9/l$, og $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 0,5 míkrog/kg, verður að minnka skammtinn með því að minnka ávísað rúmmál um helming eins og sýnt er í **töflu 3b**.

Tafla 3b Minnkaður skammtur af PegIntron (0,25 míkrog/kg) fyrir fullorðna sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 0,5 míkrog/kg

Líkamsþyngd (kg)	Styrkur PegIntron (míkrog/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkrog)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.

* Nota verður hettuglas.

** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur þurft að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 1,0 míkróg/kg má minnka ávísað rúmmál um helming eða með því að nota minni styrkleika eins og sýnt er í **töflu 3c**.

Tafla 3c Minnkaður skammtur af PegIntron (0,5 míkróg/kg) fyrir fullorðna sem eru á PegIntron-einlyfjameðferð og nota 1,0 míkróg/kg

Líkamsþyngd (kg)	PegIntron styrkur (míkróg/0,5 ml)	Magn PegIntron sem gefa á (míkróg)	Rúmmál PegIntron sem gefa á (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

Lágmarksgjöf með penna er 0,2 ml.

* Nota verður hettuglas.

** Fyrir sjúklinga > 120 kg á að reikna skammt PegIntron út frá þyngd hvers sjúklings. Þá getur þurft að nota mismunandi samsetningu PegIntronstyrks og rúmmáls.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi:

Einlyfjameðferð:

PegIntron á að nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mínútu) á að minnka upphafsskammt PegIntron um 25%. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mínútu) á að minnka upphafsskammt PegIntron um 50%. Upplýsingar um notkun PegIntron hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mínútu liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2). Fylgjast á gæmlega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að meðtöldum þeim sem eru í blóðskilun. Ef nýrnastarfsemi versnar meðan á meðferð stendur á að stöðva meðferð með PegIntron.

Samsett meðferð:

Sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu má ekki meðhöndla með PegIntron ásamt ríbavírini (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð á að fylgjast enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með tilliti til blóðleysis.

Skert lifrastarfsemi:

Öryggi og verki PegIntron-meðferðar hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Þess vegna má ekki nota PegIntron hjá þessum sjúklingum.

Elstari (≥ 65 ára):

Ekki eru nein augljós aldurstengd áhrif á lyfjahvörf PegIntron. Upplýsingar um eldri sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með einum skammti af, PegIntron benda ekki til þess að breyta þurfi skammti vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Börn:

Nota má PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri.

Lyfjagjöf

PegIntron á að gefa með inndælingu undir húð. Sjá sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 6.6. Sjúklingar geta gefið sér PegIntron sjálfir ef lækurinn þeirra ákveður að það sé viðeigandi og fylgir þeim eftir að því leyti sem sem nauðsynlegt er.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju interferoni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, þ.m.t. óstöðugur eða ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur síðastliðna 6 mánuði (sjá kafla 4.4.);
- Alvarleg veikindi;
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um aðra sjálfsnæmissjúkdóma;
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi eða skorpulifur þegar lifrarstarfsemi er vantempruð (decompensated);
- Skjaldkirtilssjúkdómur nema náist stjórn á honum með hefðbundinni meðferð;
- Flogaveiki og/eða skert virkni miðtaugakerfisins.
- Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með skorpulifur og ≥ 6 stig á Child-Pugh-mælikvarða.
- Samsett meðferð með PegIntron og telbivúdíni.

Börn

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um alvarlegan geðsjúkdóm, einkum alvarleg þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstílaun.

Samsett meðferð

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins og boceprevírs ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C PegIntron í samsettri meðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir á starfsemi miðtaugakerfis

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstílaunir hafa sést hjá einstaka sjúklingum meðan á meðferð með PegIntron stóð, og jafnvel eftir að meðferð var hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Önnur áhrif á miðtaugakerfið sem hafa sést við notkun alfa interferon-lyfja eru m.a. árásgjarnni hegðun (sem beindist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvarfasjúkdómur, meðhæð, ringlun og breytingar á andlegu ástandi. Fylgjast skal vandlega með vísbendingum og einkennum um geðraskanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram, verður meðferð læknað og hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni eru viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar er mælt með að meðferð með PegIntron sé stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og að hann fái viðeigandi geðlæknishjálp.

Sjúklingar sem eru með sögu um alvarlegan geðsjúkdóm

Ef meðferð með peginterferon alfa-2b er talin nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum sem haldnir eru eða hafa verið haldnir alvarlegum geðsjúkdómum ætti ekki að hefja meðferðina fyrr en tryggt er að sjúklingur hafi fengið viðeigandi sjúkdómsgreiningu og lækni meðferð við geðsjúkdómnum.

- Ekki er ráðlagt að nota PegIntron hjá börnum og unglíngum sem eru með eða hafa sögu um alvarlegan geðsjúkdóm (sjá kafla 4.3). Hjá börnum og unglíngum, sem fengu samsetta meðferð með peginterferon alfa-2b og ribavírini, var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstílaunum en þá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og á 6 mánaða eftirfylgnitímabili að meðferð lokinni. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglíngar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegum óstöðugleika og svefnhöfða).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðraskanir sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu jafnframt með geðsjúkdóma og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni. Ef svo er þarf að taka á því og meðhöndla sjúklinginn á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef þörf er á skal íhuga að beita þverfaglegri meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanna eða sérfræðinga í fíkniefnameðferð til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita honum eftirfylgni. Hafa skal

náið eftirlit með sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa fljótt til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar)

Meðan á meðferð stóð, í allt að 48 vikur, var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs. Fyrirliggjandi niðurstöður langtíma meðferðar hjá börnum sem fengu samsetta meðferð með pegýleruðu interferoni/ribavírini benda til umtalsverðrar vaxtarskerðingar. Hjá 32% (30/94) barna var > 15 hundraðshlutamarkslækkun á hæð miðað við aldur 5 árum eftir að meðferð var lokið (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til niðurstaðna varðandi öryggi hjá börnum og unglिंगum sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem dró úr lengd vaxtu hjá nokkrum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem viðhaldinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmýndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framvindu sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskeiðsins til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar er ekkert sem bendir til langtímaáhrifa á kynþroska í 5 ára áhorfs-efstírniransókn.

Verulega skert meðvitund og dá, þar með talin tilfelli af heilakvilla, hafa komið fram hjá sumum sjúklingum, yfirleitt öldruðum, sem hafa verið meðhöndlaðir með stórum skömmtum vegna krabbameinsmeðferðar. Þó að þessi áhrif gangi yfirleitt til baka tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Örsjaldan hafa krampaflog komið fram við notkun stórra skammta af interferon alfa.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í völdum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C, fóru í töku vefjasýnis úr lifur áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án veljafraðilegrar staðfestingar. Áður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á töku vefjasýnis úr lifur.

Bráðaofnæmi

Bráðaofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, bráðaofnæmi) hafa komið fyrir í mjög sjaldgæfum tilvikum meðan á interferon alfa-2b-meðferð stóð. Ef slík viðbrögð koma fyrir meðan á meðferð með PegIntron stendur skal hætta meðferð og hefja nauðsynlega lækni meðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó að skammvinnur húðroði komi fram.

Hjarta og æðir

Eins og á við meðan interferon alfa-2b þarf að fylgjast vel með fullorðnum sjúklingum á PegIntron-meðferð, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hafa verið með eða eru með hjartsláttaróreglu. Mælt er með töku hjartalínurits hjá sjúklingum með óeðlilega hjartastarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Hefðbundin meðferð verkar yfirleitt við hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðtakti), en nauðsynlegt getur verið að gera hlé á PegIntron-meðferðinni. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglिंगa með sögu um hjartasjúkdóm.

Lifrabilun

PegIntron eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulifur. Eins og á við um öll interferon-lyf skal stöðva PegIntron-meðferð hjá sjúklingum, ef lenging verður á storknunartímum, sem gæti bent til lifrabilunar. Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulifur.

Hiti

Þó að hiti geti tengst influensu-líku heilkenni sem algengt er að greint hafi verið frá meðan á interferon meðferð stóð verður að útiloka aðrar ástæður fyrir langvarandi hita.

Vökvagjöf

Viðhalda verður fullnægjandi vökvafjfnvægi hjá sjúklingum sem eru á PegIntron-meðferð, þar sem blóðþrýstingslækkun tengd vökvaskorti hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með alfa-interferoni. Vökvauppbótarmeðferð getur verið nauðsynleg.

Breytingar í lungum

Íferð í lungum, millivefsbólga í lungum og lungnabólga sem stundum hefur verið banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa. Taka verður röntgenmynd af lungum hjá öllum sjúklingum sem fá hita, hósta, andnað eða önnur einkenni há öndunarvegi. Ef röntgenmynd sýnir íferð í lungum eða ef vísbendingar eru um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef þess er talin þörf skal hætta meðferð með interferon alfa. Skjót stöðvun meðferðar með interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast því að aukaverkanir á lungu gangi til baka.

Sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá þróun sjálfsmótefna- og sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferon-lyfjum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með einkenni, sem samræmast sjálfsnæmissjúkdómum, skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi og áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 „Breytingar á starfsemi skjaldkirtils“ og kafla 4.8).

Greint hefur verið frá tilvikum Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkennis hjá sjúklingum með langvinnu lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferon. Heilkennið er bólguhnúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH-heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Breytingar í augum

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá augnsjúkdómum, þ.m.t. blæðingum í sjónhimnu, vökva í sjónhimnu, vessandi sjónulosi og slagæða- eða bláæðastíflu í sjónhimnu, meðan á meðferð með alfa interferon-lyfjum stóð (sjá kafla 4.8). Allir sjúklingar ættu að gangast undir augnskoðun áður en meðferð hefst. Allir sjúklingar sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði, eða öðrum einkennum frá augum, ættu tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með reglubundinni augnskoðun meðan á PegIntron meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér sjónukvilla, eins og sykursýki eða háþrýsting. Íhuga skal stöðvun meðferðar með PegIntron hjá sjúklingum sem fá nýjan augnsjúkdóm eða ef augnsjúkdómur versnar.

Breytingar á skjaldkirtli

Oeðlileg starfsemi skjaldkirtils, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hefur einstaka sinnum komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með interferon alfa við langvinnri lifrabólgu C. Skjaldkirtilsstyrkihormón (TSH) jókst hjá u.þ.b. 21% barna sem fengu samsetta meðferð með PegIntron ribavírini. Hjá öðrum, u.þ.b. 2%, kom fram tímabundin minnkun, niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með PegIntron hefst á að mæla TSH-styrk og ef vart verður við eðlilega starfsemi skjaldkirtils skal hefja viðeigandi meðferð. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til röskunar á starfsemi skjaldkirtils, meðan á meðferð stendur, á að mæla styrk TSH. Þegar um röskun á starfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð með PegIntron áfram, ef hægt er að halda TSH-gildum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Börn og unglunga skal skoða á 3 mánaða fresti með tilliti til röskunar á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Truflun á efnaskiptum

Þríglyseríðhækkun (hypertriglyceridemia) og aukning á þríglyseríðhækkun, stundum veruleg, hefur sést. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast með blóðfitugildum.

HCV-/HIV-sýking samtímis

Eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýring

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru á hávirkri andretrovírumedferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)). Gæta skal varúðar þegar PegIntron og ribavírini er bætt við HAART-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Lifrabílan hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með langt gengna skorpulífur

Sjúklingar, sem eru samtímis sýktir af HIV og HCV með langt gengna skorpulífur og á HAART meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílan og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini getur aukið áhættuna hjá þessum undirhópi sjúklinga. Aðrir þættir við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með þessar sýkingar samtímis, sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabílan, eru m.a. meðferð með didanosíni og hækkun bílirúbíns í sermi. Samtímis sýktir sjúklingar, sem fá bæði andretrovírumedferð og meðferð við lifrabólgu, þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh-mælikvarða meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm, sem þróast í lifrabílan, á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretrovíruylfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV

Sjúklingar, sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ribavírín-meðferð og HAART, geta verið í aukinni hættu á að blóðgildi verði óeðlileg (svo sem dauðlymíngafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HIV-sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að leiðrétta stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast náið með viðmiðunarbáttum í blóði hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og heftið neðan „Rannsóknaniðurstöður“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem fá PegIntron og ribavírín í samsettri meðferð ásamt zídóvúdíni og því er ekki mælt með því að nota þessa samsetningu með zídóvúdíni (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4-gildi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um veirukun og öryggi (N=25) hjá sjúklingum sem eru samtímis HCV-/HIV-sýktir og eru með CD4-gildi lagri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4-gildi.

Vísað er í samantekt á eiginleikum þeirra andretrovíruylfja sem notuð eru samtímis HCV-meðferð, til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og PegIntron og ribavírins.

Samhliða sýking af HCV/HCB

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág.

Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt viðandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Þekkt hefur verið um tann- og tannholdssjúkoma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhúð í munni við langvarandi samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma fram skal ráðleggja þeim að skola munninn vandlega á eftir.

Líffæraþegar

Ekki hafa farið fram rannsóknir á öryggi og verkun PegIntron einu sér eða ásamt ribavírini í meðferð við lifrabólgu C eða hjá líffæraþegum. Bráðabirgðaupplýsingar gefa til kynna að samhengi sé á milli interferon alfa-meðferðar og aukins hlutfalls þeirra sem hafna nýrnagræðlingi. Einnig hefur verið greint frá höfnun á lifrargræðlingi.

Aðrar

Vegna þess að greint hefur verið frá að interferon alfa hafi valdið versnun fyrirbyggjandi psoriasis og sarklíki (sarcoidosis) er einungis mælt með notkun PegIntron hjá sjúklingum með psoriasis eða sarklíki ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Mælingar

Gera verður hefðbundnar blóðmeinafræðilegar og blóðefnafræðilegar rannsóknir og rannsókn á skjaldkirtli hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Ásættanleg upphafsgildi, sem má líta á sem leiðbeinandi áður en meðferð með PegIntron hefst eru:

- Blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Fjöldi daufkyrninga $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH-gildi verður að vera innan eðlilegra marka

Mælingar eru framkvæmdar í annarri og fjórðu viku meðferðar og síðan reglulega eins oft og er klínískt viðeigandi. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð

Í klínískri rannsókn hefur verið sýnt fram á að peginterferon alfa-2b í litlum skammti (0,5 míkrog/kg/viku) er ekki árangursríkt í langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð (í að meðaltali 2,5 ár) til að fyrirbyggja framrás sjúkdómsins hjá einstaklingum með skorpulífur án lifrabilunar sem höfðu ekki svarað meðferð. Ekki kom fram tölfraðilega marktækur munur á tíma fram að fyrsta klíniska tilviki (lifrabilun, lifrarfrumkrabbamein, dauðsfall og/eða lifrafræðsla) samanborið við þá sjúklinga sem ekki voru meðhöndlaðir. Því skal ekki nota PegIntron sem langvarandi einlyfjaviðhaldsmeðferð.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni PegIntron

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósafrásog eða súkrósaísómaltasaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól natríum (22 mg) á hvern 0,7 ml, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og öðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa engöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Telbivúdín

Í klínískri rannsókn samgengt var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 míkrog einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur þættu á þróun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn sem liggur að baki þessu ferli er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum telbivúdíns). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferon-lyfjum við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota PegIntron í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

Metadón

Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, sem voru á stöðugri (stable) metadónviðhaldsmeðferð og höfðu ekki fengið peginterferon alfa-2 áður, jókst AUC fyrir R-metadón um u.þ.b. 15% (95% CI fyrir áætlað AUC-hlutfall 103 – 128%) þegar 1,5 míkrog/kg/viku af PegIntron var gefið til viðbótar undir húð, í 4 vikur. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt, samt sem áður á að fylgjast vel með hvort sjúklingar sýni einhver einkenni aukinnar slævingar eða öndunarbælingar. Hafa ber í huga hættu á lengingu á QTc, einkum hjá sjúklingum á stórum skömmtum af metadóni.

Áhrif Peginterferon alfa-2b á lyf sem gefin eru samhliða

Hugsanleg milliverkun peginterferon alfa-2b (PegIntron) á hvarfefni umbrotsensíma var metin í þremur fjölskammta klínískum lyfjarannsóknum. Í rannsóknunum voru áhrif fjölskammta meðferðar

með peginterferon alfa-2b (PegIntron) rannsökuð hjá sjúklingum með lifrabólgu C (1,5 míkróg/viku) og heilbrigðum einstaklingum (1 míkróg/viku eða 3 míkróg/viku) (**Tafla 4**). Klínískt marktæk lyfjahvarfamilliverkun kom ekki fram á milli peginterferon alfa-2b (PegIntron) og tolbutamíðs, mídazólams eða dapsons því þarf ekki að aðlaga skammta þegar peginterferon alfa-2b (PegIntron) er gefið ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP3A4 og N-acetyltransferasa. Samhliða gjöf peginterferon alfa-2b (PegIntron) og koffeins eða desipramíns eykur útsetningu fyrir koffeini og desipramíni lítið eitt. Þegar PegIntron er gefið ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 eða CYP2D6 er ólíklegt að minnkuð virkni cýtókróm P 450 hafi klínísk áhrif, nema ásamt lyfjum með þröngt lækningalegt bil (**Tafla 5**).

Tafla 4 Áhrif Peginterferon alfa-2b á lyf sem gefin eru samhliða

Samhliða lyfjagjöf	Skammtur peginterferon alfa-2b	Rannsóknarþýði	Hlutfall faldsmeðaltals (hlutfall með/án peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% CI)	$t_{1/2}$ (90% CI)
Koffein (CYP1A2 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,3 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamíð (CYP2C9 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	Á ekki við
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	Á ekki við
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrómetorphan hýdróbrómíð (CYP2D6 og CYP3A4 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=22)	0,96### (0,73, 1,26)	Á ekki við
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	Á ekki við
Desipramín (CYP2D6 hvarfefni)	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Mídazólám (CYP3A4 hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 míkróg/kg/viku (2 vikur)	Heilbrigðir einstaklingar (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferasa hvarfefni)	1,5 míkróg/kg/viku (4 vikur)	Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Reiknað út frá niðurstöðum frá þvagi sem safnað var á 48 klst.
 ## Reiknað út frá niðurstöðum frá þvagi sem safnað var á 24 klst.

Tafla 5 Gæta skal varúðar við samhliða gjöf (gæta skal varúðar þegar PegIntron er gefið samhliða eftirfarandi lyfjum)

Lyf	Vísendingar, einkenni og meðferð	Verkunarháttur og áhættuþættir
Teófillín	Gjöf teófillíns samhliða lyfinu (PegIntron) getur aukið þéttni teófillíns í blóði. Gæta skal varúðar við gjöf teófillíns samhliða lyfinu (PegIntron). Sjá fylgiseðil fyrir teófillín við samhliða gjöf teófillíns og lyfsins (PegIntron)	Vegna CYP1A2 hömlunar lyfsins (PegIntron) dregur úr umbrotum teófillíns.
Tíórídazín	Gjöf tíórídazíns samhliða lyfinu (PegIntron) getur aukið þéttni thioridazíns í blóði. Gæta skal varúðar við gjöf thioridazíns samhliða lyfinu (PegIntron). Sjá fylgiseðil fyrir tíórídazín við samhliða gjöf tíórídazíns og lyfsins (PegIntron)	Vegna CYP2D6 hömlunar lyfsins (PegIntron) dregur úr umbrotum tíórídazíns.
Teófillín, Antipýrín, Warfarín	Greint hefur verið frá aukinni blóðþéttni þessarra lyfja þegar þau eru gefin í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum og því skal gæta varúðar.	Dregið getur úr umbrotum annarra lyfja.
Zídóvúdín	Í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum geta beinmergsbælandi áhrif ágreitt og fækkun blóðkorna t.d. hvíta blóðkorna aukist.	Verkunarháttur er ekki þekktur, en talið er að bæði lyfin hafi beinmergsbælandi áhrif.
Ónæmisbælandi meðferð	Í samsettri meðferð með öðrum interferon lyfjum getur dregið úr áhrifum ónæmisbælandi meðferðar hjá líffæraþegum (nyru, beinmergur o.s.frv.)	Talið er að höfnun ígræðslu geti verið aukin.

Í fjölskammta rannsókn komu engar lyfjahvarfafraðilegar milliverkanir fram milli PegIntron og ríbavírins.

HCV-/HIV-sýking samtímis

Núkleosíða hliðstæður

Notkun núkleosíð hliðstæðna, eingöngu eða ásamt öðrum núkleosíðum, hefur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fosfórýleruð umbrotsefni púrín núkleosíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu sem púrín núkleosíð hliðstæður (aldá t.d. dídánósín eða abacavir). Samhliða gjöf ríbavírins og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eiturvekanir á hvatbera, einkum mjólkursýrublóðsýringu og brisbólgu, sem í sumum tilvikum reyndust banvænar (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum ríbavírins þegar zídóvúdín er notað sem hluti meðferðar við HIV-sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírins og zídóvúdíns vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Ef samsett andretróveirumeðferð hefur verið ákveðin á að hugleiða annað lyf í stað zídóvúdíns. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúdíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri mega eingöngu nota PegIntron ef þær nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Samsett meðferð með ribavírini

Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga sem eru á samsettri meðferð með PegIntron og ribavírini verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrannaþknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vitað er að interferon alfa-2b hefur valdið fósturláti hjá primötum. Líklegt er að PegIntron hafi einnig þau áhrif.

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. PegIntron á aðeins að nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur fyrir móður réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstur.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað á meðgöngu og því má ekki nota ribavírinn á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljist út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á aukaverkunum á börn sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um möguleg áhrif meðferðar með PegIntron á frjósemi karla og kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Segja ætti sjúklingum, sem eru á PegIntron meðferð og finna fyrir þreytu, svefnhöfuga eða ringlun, að varast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Fullorðnir

Þriggja lyfja meðferð

Sjá samantekt á eiginleikum bocephvírs.

Tveggja lyfja meðferð og einlyfjameðferð

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Argengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini hjá fullorðnum og komu fram hjá rúmlega helmingi einstaklinga, voru þreyta, höfuðverkur og viðbrögð á stungustað. Aðrar aukaverkanir, sem greint var frá hjá rúmlega 25% einstaklinga, voru m.a. ógleði, kuldaþrollur, svefnleysi, blóðleysi, hiti, vöðvaþrautir, slen, verkur, hárlós, lystarleysi, þyngdartap, þunglyndi, útbrot og skapstygð. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá voru ofast vægar til í meðallagi alvarlegar og hægt var að ráða bót á þeim án þess að breyta skammti eða hætta meðferð. Þreyta, hárlós, kláði, ógleði, lystarleysi, þyngdartap, skapstygð og svefnleysi komu sjaldnar fyrir hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í einlyfjameðferð samanborið við sjúklinga á samsettri meðferð (sjá **töflu 6**).

Aukverkanir settar upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi meðferðartengdum aukaverkunum hjá fullorðnum í klínískum rannsóknum eða með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu peginterferon

alfa-2b, þar með talið PegIntron-einlyfjameðferð eða PegIntron/ribavírin. Í **töflu 6** eru þær taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6 Aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum í klínískum rannsóknum eða við eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með peginterferon alfa-2b, þar með talin PegIntron-einlyfjameðferð eða PegIntron + ribavírin.

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking*, kokbólga*
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. sýklasótt), sveppasýking, influensa, sýking í leita öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrnabólga, nefslímubólga
Sjaldgæfar:	Sýking á stungustað, sýking í neðri öndunarvegi
Tíðni ekki þekkt:	Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með sambláðsýkingu af HCV/HCB
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlakvilli
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornabrestur (pure red cell aplasia)
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaofnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki
Tíðni ekki þekkt:	Bráð ofnæmisviðbragð (þ.m.t. ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmi, bráðaofnæmisviðbragð, þ.m.t. bráðaofnæmislost, sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, rauðir úlfar
Innkirtlar	
Algengar:	Yfirvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Kalsíumskortur, aukið þvagefni í blóði, vökvapurrd, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þriglýseríða í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki
Geðgæsluvandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, kvíði*, tilfinningalegur óstöðugleiki*, skert einbeiting, svefnleysi
Algengar:	Árásargirmi, æsingur, reiði, breyting á geðslagi, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, slen, óeðlilegar draumfarir, grátur
Sjaldgæfar:	Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðrof, ofskynjanir, felmturskast
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar, geðhæð

Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Minnisleysi, skert minni, yfirlið, mígreni, slingur, ringlun, taugaverkur, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfgi, skert athygli, skjálfti, bragðskynstruflun
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Krampar
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablæðing, blóðþurrð í heilæðum, heilakvilli
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslömum, eintaugakvillar
Augu	
Algengar:	Sjóntruflanir, þokusýn, ljósfælni, tárubólga, erting í augum, kvilli í tárakirtlum, augnverkur, augnþurrkur
Sjaldgæfar:	Vilsa í sjónu
Mjög sjaldgæfar:	Skert sjónskerpa eða sjónsvið, blæðing í sjónu, sjónukvilli, stífla í sjónhimmuslagæð, bláæðastífla í sjónu, sjóntaugarbólga, dopubjúgur, sjóndepilsbjúgur
Tíðni ekki þekkt:	Vessandi sjónulos
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Heyrnarskerðing/-tap, eyrnasuð, svimi
Sjaldgæfar:	Eyrmaverkur
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep
Mjög sjaldgæfar:	Hjartabilun, hjartavöðvakvilli, hjartsláttartruflanir, gollurshúsbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðþurrð í hjarta
Tíðni ekki þekkt:	Vökvi í gollurshísi
Æðar	
Algengar:	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitakóf
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Öndunarfæri brjósthol og niðmæti	
Mjög algengar:	Andasauð*, hósti*
Algengar:	Þaddtruflanir, blóðnasir, öndunarfærasjúkdómar, teppa í öndunarvegi, stífla í skúta, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli
Koma örsjaldan fyrir:	Millivefslungnasjúkdómur
Tíðni ekki þekkt:	Bandvefsmyndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]
Meltunarfæri	
Mjög algengar:	Uppköst*, ógleði, kviðverkir, niðurgangur, munnþurrkur*
Algengar:	Meltingartruflanir, vélindisbakflæðissjúkdómur, munnbólga, sár í munni, tungusviði, blæðing úr tannholdi, hægðatregða, uppþemba, gyllinæð, varabólga, þaninn kviður, tannholdsbólga, tungubólga, tannkvillar
Sjaldgæfar:	Brisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðarristilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraristilbólga
Tíðni ekki þekkt:	Litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Hækkað bilirúbín í blóði, lifrarástækkun,

Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, kláði*, húðþurrkur*, útbrot*
Algengar:	Psoriasis, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, húðbólga, rauð útbrot, exem, nætursviti, ofsviti, þrymlabólur, graftarkýli, roðapöt, ofsakláði, óeðlileg áferð hárs, kvilli í nöglum
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki í húð
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Vöðvaþrautir, liðverkir, verkir í stoðkerfi og stoðvef
Algengar:	Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Beinverkir, vöðvaslappleiki
Mjög sjaldgæfar:	Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, iktsýki
Nýru og þvægfæri	
Algengar:	Tíð þvæglát, ofsamiga, óeðlilegt þvæg
Mjög sjaldgæfar:	Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli, kynlífsröskun, bólga í blöðruhálskirtli, rístruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Viðbrögð á stungustað*, bólga á stungustað, þreyta, slen, erting, kuldahrollur, hiti, influensulíkindi, veikindi, verkur
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur á stungustað, lasleiki, andlitsbjúgur, búgur í útlimum, óeðlileg líðan, þorsti
Mjög sjaldgæfar:	Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap

* Þessar aukaverkanir voru algengar ($\geq 1/10$ til $< 1/10$) í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á PegIntron einlyfjameðferð.

Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar.

Lýsing á völdum aukaverkanum hjá fullorðnum

Flest tilfelli dauðfyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (1. eða 2. gráðu á mælikvarða WHO). Það voru nokkur tilfelli ávarlegrar dauðfyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ráðlögðum skömmtum af PegIntron ásamt ribavírini (3. gráðu á mælikvarða WHO: 39 af 186 [21%]; og 4. gráðu á mælikvarða WHO: 13 af 186 [7%]).

Í klínískri rannsókn greindu u.þ.b. 1,2% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með PegIntron eða interferón alfa-2b ásamt ribavírini, frá lífshættulegum geðrænum aukaverkunum meðan á meðferðinni. Þessir aukaverkanir voru m.a. sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttartruflanir, virðast aðallega tengjast fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdómum og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturveg á hjarta (sjá kafla 4.4). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um hjartavöðvakvilla, sem gæti gengið til baka þegar meðferð með interferón alfa er hætt, hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið með merki um hjartasjúkdóm fyrir.

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Augnsjúkdómar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá við notkun alfa interferon eru m.a. sjónukvillar (þ.m.t. sjónubjúgur), blæðingar í sjónhimnu, slagæða- eða bláæðastífla í sjónhimnu, vökví í sjónhimnu, breyting á sjónskerpu eða sjónsviði, sjóntaugarbólga og doppubjúgur (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmis- og ónæmissjúkdómum við notkun alfa interferon, þar á meðal skjaldkirtilskvillum, rauðum úlfum, iktsýki (nýtilkomin eða versnun), sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun, æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli og Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (sjá einnig kafla 4.4).

Sjúklingar sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu og fá PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með aðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í stærri rannsóknum með tíðninni > 5%: hægðasýking í munni (14%), áunninn fitukyrkingur (13%), fækkun CD4-eitilfrumna (8%), minnkuð matarlyst (8%), hækkun gamma-glútámýltransferasa (9%), bakverkur (5%), hækkun amýlase í blóði (6%), hækkun mjólkursýru í blóði (5%), frumusundrandi lifrabólga (6%), hækkun lípasa (6%) og verkur í útlím (6%).

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eiturverkun á hvatbera

Greint hefur verið frá eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublósýringu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fá núkleósíðbakritahemla ásamt ribavírini vegna samtímis HCV-sýkingar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV-/HIV-sýkingu

Þótt eiturverkanir á blóð, eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftast komið fram hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með því að breyta skömmtum og sjaldan var þörf á ótímabærum meðferðarlokum (sjá kafla 4.4). Oftast var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini samanborið við sjúklinga sem fengu interferon alfa-2b í samsettri meðferð með ribavírini. Í rannsókn 1 (sjá kafla 5.1) kom í ljós lækkun á heildarfjölda daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12% (23/194) sjúklinga sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini.

Fækkun CD4-eitilfrumna

Samsett meðferð með PegIntron og ribavírini tengist lækkun á heildarfjölda CD4+ frumna fyrstu 4 vikurnar án lækkunar á hlutfalli CD4+ frumna. Minnkaður fjöldi CD4+ frumna gekk til baka ef skammtar voru lækkaðir eða meðferð hætt. Notkun PegIntron í samsettri meðferð með ribavírini hafði engin sjáanleg áhrif á stjórn HIV-veirumagni í blóði meðan á meðferðinni stóð eða við eftirfylgni. Þekktar upplýsingar varðandi öryggi (N = 25) eru fyrirliggjandi hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV-/HIV-sýktir og með CD4+ gildi < 200/μl (sjá kafla 4.4).

Þetta er samantekt á eiginleikum þeirra andretróveirulyfja sem notuð eru samtímis HCV-meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega sjórur eiturverkana þegar PegIntron er gefið í samsettri meðferð með ribavírini.

Börn

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglungum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með PegIntron og ribavírini þurfti að breyta skömmtum hjá 25% sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennu aukaverkanir hjá börnum og unglungum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með PegIntron og ribavírini sást vaxtarskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtarskerðing var mjög algeng meðan á

meðferð stóð (í lok meðferðar var meðallækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70% sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðallækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20% barnanna voru áfram með vaxtarskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Niútiú og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfyrirannsókn. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyrirannsókn var hundraðshlutamarkslækkun líkamspýngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, eftir langtímaeftirfyrirannsókn í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamspýngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarhóp meðan á meðferðarfasanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfyrirannsóknitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80%), höfuðverkur (62%), daufkyrningafæð (33%), þreyta (30%), kynstarleysi (29%) og roði við stungustað (29%). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir, sem voru tilkynntar hjá 7% (8/107) sjúklinga, voru verkur á stungustað (1%), verkur í útlím (1%), höfuðverkur (1%), daufkyrningafæð (1%) og hiti (4%). Mikilvægar meðferðartengdar aukaverkanir, sem komu fram hjá sjúklingabýðinu, voru taugaveiklun (8%), árásargirmi (3%), reiði (2%), þunglyndi/geðdeyfð (4%) og vanstarfsemi skjaldkirtils (3%), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxíni við vanstarfsemi skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir voru tilkynntar í rannsókninni hjá börnum og unglíngum sem meðhöndlaðir voru með PegIntron ásamt ribavírini. Aukaverkanirnar eru taldar upp í **töflu 7** eftir líffærakerfum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum).

Innan tíðniflekkna eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 7 Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum sem meðhöndlaðir voru með PegIntron ásamt ribavírini og voru mjög algengar, algengar eða sjaldgæfar

Sjúklingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Sveppasýking, influensa, herpes-sýking í munn, bólga í miðeyra, kokkbólga af völdum streptókokka, nefkoxsbólga, skútabólga
Sjaldgæfar:	Lungnabólga, iðraþráðormaveiki, njálgur, ristill, netjubólga, þvagfærasýking, maga- og garnabólga
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlastækkar
Innkirtlar	
Algengar:	Skjaldvakabrestur

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar ^s , sjálfsvígstilraunir ^s , þunglyndi, árásgirni, tilfinningasveiflur, reiði, æsingur, kvíði, breyting á geðslagi, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefnleysi
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martröð
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Breytt bragðskyn, yfirlíð, athyglisbrestur, svefnhöfgi, lélegur svefn
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, sinnuleysi, náladofi, skert snertiskyn, skynhreyfingaskortni, skjálfti
Augu	
Algengar:	Augnverkur
Sjaldgæfar:	Blæðing í táru, kláði í augum, glærubólga, þokusýn, ljósfæni
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Æðar	
Algengar:	Húðroði
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Hósti, blóðnasir, verkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Hvæsandi öndun, óþægindi í nefi, nefrennsli
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkir, verkur í öfri hluta kviðar, uppköst, ógleði
Algengar:	Niðurgangur, munnslímusæri, varasprungur, sár í munni, óþægindi í maga, verkur í munn
Sjaldgæfar:	Meltingartruflanir, tannholdsbólga
Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, húðþurrkur
Algengar:	Kláði, útbrot, rauð útbrot, exem, þrymlabólur, roðapöt
Sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, húðflögnun, röskun á húðlitun, ofnæmishúðbólga, mislitun húðar
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Vöðvaþrautir, liðverkir
Algengar:	Verkir í stoðkerfi og stoðvef, verkur í útlím, bakverkur
Sjaldgæfar:	Vöðvakreppa, vöðvakippir
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar:	Próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Konur: Tíðaðrautir

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Roði á stungustað, þreyta, hiti, kuldahrollur, inflúensulík veikindi, slen, verkir, lasleiki, skapstygð
Algengar:	Viðbrögð á stungustað, kláði á stungustað, útbrot á stungustað, þurrkur á stungustað, verkur á stungustað, kuldatilfinning
Sjaldgæfar:	Brjóstverkir, óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Minni vaxtarhraði (minni hæð og/eða minni þyngd miðað við aldur)
Algengar:	Hækkun skjaldvakahormóns í blóði, hækkun tyroglóbúlíns
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsmótefnamælinga
Áverkar og eitrarir	
Sjaldgæfar:	Mar

⁸áhrif (class effect) lyfja sem innihalda interferon-alfa, sem greint hefur verið frá eftir hefðbundna interferon meðferð hjá fullorðnum og börnum. Greint hefur verið frá því við notkun PegIntron hjá fullorðnum sjúklingum.

Lýsingar á völdum aukaverkunarum hjá börnum og unglíngum

Flestar breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum í klínísku rannsókninni á PegIntron/ribavírini voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðlagna, daufkyrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða endanlegrar meðferðar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu PegIntron ásamt ribavírini í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá skömmtum sem eru allt að 10,5-faldir ætlaðir skammtar. Hámarksdagsskammtur, sem greint hefur verið frá, er 1.200 mikróg á einum degi. Þær aukaverkanir, sem sjást eftir ofskömmtun í tengslum við PegIntron, eru almennt í samræmi við þekkt öryggi PegIntron, hins vegar geta aukaverkanirnar orðið alvarlegri. Þær aðferðir sem tíðkast til að auka brotthvarf lyfsins, t.d. skilun, hafa ekki komið til þóttum. Ekkert sérstakt mótefni fyrir PegIntron er tiltækt, því er einkenameðferð röðborð ef til ofskömmtunar kemur, ásamt nánu eftirliti með sjúklingnum. Ef eitrunarmiðstöð er fyrir hendi er mælt með að leita ráða þar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Þökkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), Interferon, ATC flokkur: L03 A B10.

Raðbrigða interferon alfa-2b tengist samgilt mónometoxýpólýetýlenglýkóli með útskiptingu að meðaltali 1 mól af pólýmer/mól af próteini. Meðalmólpungi er u.þ.b. 31.300 dalton þar sem próteinhlutinn er um það bil 19.300.

Verkunarháttur

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt að líffræðileg virkni PegIntron er komin frá interferon alfa-2b hlutanum.

Frumuvirkni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, t.d. Rhesus-ápar móttækilegir fyrir lyfjafirborðun þegar þeir eru útsettir fyrir manninterferonum af gerð I.

Eftir að interferon binst frumuhimninni kemur það af stað flóknu ferli innanfrumuviðbragða sem felast í virkjun ákveðinna ensíma. Talið er að þetta ferli sé a.m.k. að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum frumuviðbrögðum við interferon, þar á meðal hömlun á veirufjölgun í veirusmitaðri frumu, bælingu á frumskiptingu og ónæmistemprandi virkni, eins og aukningar á átvirkni átrumna og vegna aukningar á sértækum eituráhrifum eitilfrumna á markfrumur. Hver þessara þátta sem er eða allir þessir þættir geta stuðlað að meðferðaráhrifum interferons.

Raðbrigða interferon alfa-2b kemur einnig veirufjölgun *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að nákvæm verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur, virðist það breyta efnaskiptum hýsilfrumna. Þessi verkun kemur veirufjölgun eða ef fjölgun er virk, geta nýmyndaðar veiruagnir (viruagnir) komist út úr frumunni.

Lyfhrif

Lyfhrif PegIntron voru metin í stakskammta rannsókn með hækkandi skömmtum hjá heilbrigðum einstaklingum með því að athuga breytingu á líkamshita (munnmæling), styrk neopterin, eins og neopterin og 2'5' oligoadenylate synthetasa (2'5'-OAS) og einnig fjölda hvítu blóðkorna og daufkyrninga. Einstaklingar sem meðhöndlaðir voru með PegIntron sýndu væga skammtaháða hækkun líkamshita. Eftir staka skammta af PegIntron á milli 0,25 og 2 mikróg/kg/viku; hækkandi styrkur neopterin í blóði skammtaháð. Fækkun hvítra blóðkorna og daufkyrninga í lok fjórðu viku var háð skammti PegIntron.

Verkun og öryggi - Fullorðnir

Þriggja lyfja meðferð með PegIntron, ribavírini og boceprevíri
Sjá samantekt á eiginleikum boceprevírs.

Einlyfjameðferð með PegIntron og tveggja lyfja meðferð með PegIntron og ribavírini Sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Tvær lykilrannsóknir hafa farið fram, einnar (C/97-010) á PegIntron-einlyfjameðferð; hin (C/98-580) á PegIntron ásamt ribavírini. Sjúklingar sem uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum, voru með langvinna lifrabólgu C sem var staðfest með jákvæðu HCV-RNA í kjarnsýrumögnun (PCR) mælingu (> 30 a.e./ml), lifrafefssýni samræmdest vefjafræðilegri sjúkdómsgreiningu á langvinnri lifrabólgu C án annarrar ástæðu fyrir langvinnri lifrabólgu, og óeðlilegu ALT-gildi í sermi.

Í rannsókninni á PegIntron einlyfjameðferð voru samtals 916 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C, sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir með PegIntron (0,5, 1,0 eða 1,5 mikróg/kg/viku) í eitt ár og síðan fylgt eftir í sex mánuði. Að auki fengu 303 sjúklingar interferon alfa-2b (3 milljónir alþjóðlegra eininga þrisvar í viku) til samanburðar. Þessi rannsókn sýndi að PegIntron leið yfirburði yfir interferon alfa-2b (**tafla 8**).

Í PegIntron samsettri rannsókn voru alls 1.530 sjúklingar, sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir í eitt ár samkvæmt einni af eftirfarandi meðferðaráætlanum:

- PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) + ribavírinn (800 mg/dag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 mikróg/kg/viku í 11 mánuði) + ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 milljónir alþjóðlegra eininga þrisvar í viku) + ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) (n = 505).

Í þessari rannsókn var samsetningin PegIntron (1,5 mikróg/kg/viku) og ribavírinn mun áhrifaríkari en samsetningin interferon alfa-2b og ribavírinn (**tafla 8**), einkum hjá þeim sjúklingum sem sýktir voru af arfgerð 1 (**tafla 9**). Viðvarandi svörun var metin með svörunarhlutfalli sex mánuðum eftir meðferðarlok.

HCV-arfgerð og veirumagn áður en meðferð hefst eru forspárþættir um horfur sem vitað er að hafa áhrif á svörunarhlutfall. Hins vegar sást að svörunarhlutfall í þessari rannsókn var einnig háð skammti ríbavírins sem gefinn var ásamt PegIntron eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum, sem fengu > 10,6 mg/kg af ríbavírini (800 mg skammtur ætlaður fyrir 75 kg sjúkling), án tillits til arfgerðar eða veirumagns, var svörunarhlutfall við PegIntron og ríbavírinn verulega hærra en hjá þeim sem fengu ≤ 10,6 mg/kg af ríbavírini (**tafla 9**), þó að svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu > 13,2 mg/kg ríbavírinn hafi verið enn hærra.

Tafla 8 Viðvarandi veirufraeðileg svörun (% sjúklinga HCV-neikvæðir)

Meðferðaráætlun	PegIntron-einlyfjameðferð				PegIntron + ríbavírinn		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Fjöldi sjúklinga	304	297	315	303	511	514	507
Svörun við meðferðarlok	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Viðvarandi svörun	23%	25%	18%	12%	54%*	47%	47%*

P 1,5 PegIntron 1,5 mÍkróg/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 mÍkróg/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 mÍkróg/kg

I Interferon alfa-2b 3 milljónir a.e.

P 1,5/R PegIntron (1,5 mÍkróg/kg)+ ríbavírinn (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mÍkróg/kg) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e.) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 á móti I

** p = 0,0143 P 1,5/R á móti I/R

Tafla 9 Viðvarandi svörunarhlutfall með PegIntron og ríbavírini (eftir ríbavírinn-skammti, arfgerð og veirumagni)

HCV arfgerð	Ríbavírinn-skammtur (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Allar arfgerðir	Allir	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Arfgerð 1	Allir	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./ml	Allir	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Arfgerð 1 > 600.000 a.e./ml	Allir	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Arfgerð 2/3	Allir	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PegIntron (1,5 mÍkróg/kg) + ríbavírinn (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 til 0,5 mÍkróg/kg) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e.) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg)

Í rannsókn á PegIntron-einlyfjameðferð voru lífsgæði sjúklinga síður skert við skammtinn 0,5 mÍkróg/kg af PegIntron en 1,0 mÍkróg/kg af PegIntron einu sinni í viku eða 3 milljónir a.e. af interferon alfa-2b þrisvar í viku.

Í aðskilinni rannsókn fengu 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 1,5 mÍkróg/kg af PegIntron undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg -1.400 mg af ríbavírini til inntöku í 6 mánuði (aðeins þrjár sjúklingar vögu > 105 kg, og fengu á grundvelli líkamspýngdar 1.400 mg skammt) (**tafla 10**). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpulífur (Knodell 3/4).

Tafla 10 Veirufræðileg svörun í lok meðferðar, viðvarandi veirufræðileg svörun og bakslag eftir HCV-arfgerð og veirumagni*

	PegIntron 1,5 mikróg/kg einu sinni í viku ásamt ríbavírini 800-1.400 mg/dag		
	Svörun við lok meðferðar	Viðvarandi veirufræðileg svörun	Bakslag
Allir einstaklingar	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600.000 a.e./ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600.000 a.e./ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600.000 a.e./ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600.000 a.e./ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

*Lítið var þannig á að þeir sem voru með HCV-RNA-gildi sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikomu í 12. viku og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikomu í 24. viku, væru með viðvarandi veirufræðilega svörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við og eftir 12 vikna eftirfyllnirammann voru taldir vera með enga veirufræðilega svörun í eftirfylgnikomu í 24. viku.

6 mánaða meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í samsettu lykilarannsókninni; 5% á móti 14% þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18% á móti 49% þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1, svörun og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) PegIntron 1,5 mikróg/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt ríbavírini eftir þyngd. Í heild var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir 24 vikna meðferðartímabil 50%. Fjórutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA-þéttni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga kom í ljós í bráðabirgðagreiningu (n=49) og var síðar staðfest (n=48).

Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48. vikna meðferð geti tengst hærra viðvarandi veirufræðilegu svörunarhlutfalli (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 í samanburði við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

Í stórri slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í 48. vikna meðferð samkvæmt tveimur mismunandi meðferðaráttilum með PegIntron/ríbavírini [PegIntron 1,5 mikróg/kg og 1 mikróg/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt ríbavírini 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 mikróg gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ríbavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Svörun við lok meðferðinni var mæld með viðvarandi veirufræðilegri svörun sem er skilgreind sem ómælanleg HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (sjá **töflu 11**).

Tafla 11 Veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku, svörun í lok meðferðar, bakslagstíðni* og viðvarandi veirufræðileg svörun

Meðferðarhópur	% (fjöldi) sjúklinga		
	PegIntron 1,5 míkrog/kg + ribavírin	PegIntron 1 míkrog/kg + ribavírin	peginterferon alfa-2a 180 míkrog + ribavírin
Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Svörun í lok meðferðar*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Bakslag	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Viðvarandi veirufræðileg svörun	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR-mæling, með lægri magnákvörðunarmörk 27 a.e./ml

Snemmkommin veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku ekki fyrir hendi (mælanlegt HCV-RNA með $< 2 \log_{10}$ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi uppræingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leiddi samsett meðferð með PegIntron (1,5 míkrog/kg/ribavírini til herra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við Peginteron 1 míkrog/kg skammt. Þegar PegIntron 1,5 míkrog/kg ásamt ribavírini var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum með eðlileg ALT gildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml við upphaf meðferðar og hjá sjúklingum > 40 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var herra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

Forspa viðvarandi veirufræðilegrar svörunar - Sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður: Veirufræðileg svörun í 12. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 2 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirufræðileg svörun í 4. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 1 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegt HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímapunktur (meðferðarvika 4 og 12) hafa forsþárgildi varðandi viðvarandi veirufræðilega svörun (tafla 12).

Tafla 12 Forsþárgildi veirufræðilegrar svörunar í samsettri meðferð með PegIntron 1,5 míkrog/kg/ribavírini 800-1.400 mg

	Neikvæðir			Jákvæðir		
	Engin svörun í meðferðarviku	Engin varanleg svörun	Neikvæð forsþárgildi	Svörun í meðferðarviku	Viðvarandi svörun	Jákvæð forsþárgildi
Afgerð 1*						
Við viku 4*** (n=950)						
HCV-RNA neikvæðir	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)

HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Við viku 12*** (n=915)						
HCV-RNA neikvæðir	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Arfgerð 2, 3**						
Við viku 12 (n= 215)						
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

***Niðurstöðurnar eru frá einum tímupunkti. Það gæti vantað sjúklinga eða hann verið með önnur gildi í 4. eða 12. viku.

† Viðmið sem notuð voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV-RNA mælist jákvætt í 12. viku og $< 2 \log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi hætta sjúklingar á meðferð, Ef HCV-RNA mælist jákvætt og $\geq 2 \log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV-RNA aftur í 24. viku og ef það mælist jákvætt hætta sjúklingar á meðferð.

Neikvæða forspárgildið fyrir viðvarandi virufriðilega svörun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með PegIntron sem einlyfjameðferð er 98%.

Sjúklingar sem eru samtímis HCV-/HIV-sýktir

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem eru sýktir bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknum er sýnd í **töflu 13**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort PegIntron (1,5 mikró/kg/viku) ásamt ribavírini (800 mg/dag) eða interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku) ásamt ribavírini (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort PegIntron (100 eða 150 mikró/viku, byggt á líkamsþyngd) ásamt ribavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) eða interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ribavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) en þeir voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 13 Viðvarandi veirufræðileg svörun, flokkað er eftir arfgerð, eftir samsetta meðferð með PegIntron og ríbavírini, hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu

	Rannsókn 1 ¹			Rannsókn 2 ²		
	PegIntron (1,5 míkrog/kg/viku) + ríbavírini (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírini (800 mg)	p-gildi ^a	PegIntron (100 eða 150 ^c míkrog/viku) + ríbavírini (800-1.200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírini (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,027
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 míkrog/viku af PegIntron og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 míkrog/viku af PegIntron.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Vefjafræðileg svörun: Vefjasýni úr lifur var tekið fyrir og eftir meðferð úr 210 af 412 einstaklingum (51%) í rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini lækkaði bæði Metavir-skor og Ishak-einkunn. Þessi lækking var marktæk hjá þeim sem svöruðu meðferðinni (-0,3 fyrir Metavir og -1,2 fyrir Ishak) og stöðug (-0,1 fyrir Metavir og -0,2 fyrir Ishak) hjá þeim sem svöruðu ekki meðferðinni. Varðandi virkni þá kom bati ljós hjá þriðjungi þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakandi. Enginn bati kom í ljós varðandi bandvefsmýndun í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhrörnun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

PegIntron/ríbavírini endurmeðferð eftir meðferðarbrest fyrri meðferðar

Í rannsókn, sem ekki var samanturft rannsókn, var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega bandvefsmýndun eftir meðferðarbrest með samsettri meðferð með alfa interferoni/ríbavírini, veitt endurmeðferð með PegIntron 1,5 míkrog/kg undir húð einu sinni í viku í samsettri meðferð með ríbavírini í skömmtum miðbun við líkamsþyngd. Meðferðarbrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem bakslag eða skortur á svörun (HCV-RNA-jákvæðir sjúklingar tók a.m.k 12 vikna meðferðar).

Sjúklingar, sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku, héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Viðvarandi veirufræðileg svörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð (**tafla 14**).

Tafla 14 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarbrest fyrri meðferðar

	Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ribavírin		peginterferon alfa/ribavírin		Heildarfjöldi*
	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI
Heildar	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.295) 19,5; 23,9
Fyrri svörun					
Bakslag	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 (124/329) 32,8; 42,6
<u>Arfgerð 1/4</u>	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
<u>Arfgerð 2/3</u>	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	16,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
<u>Arfgerð 1/4</u>	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
<u>Arfgerð 2/3</u>	67,9 (74/109)	70,9 (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
<u>Arfgerð</u>					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	71,1 (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
META VIR bandveislyndunar- svörun					
12	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
Veirumagn í upphafi					

	Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ribavírinn		peginterferon alfa/ribavírinn		Heildarfjöldi*
Mikið veirumagn (>600.000 a.e./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
Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./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 (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis-/plasma-HCV-RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar. HCV-RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknarstofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla (ITT), þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta a.m.k. 12 vikna meðferð.

Almennt var HCV-RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36% (821/2.286) sjúklinga í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 56% (463/823). Hjá sjúklingum eftir meðferðarrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og þeir svoru neikvæðir í 12 viku var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 59% og 50%, t.m.á. (60mu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda en mælanlegt veirumagn í 12. viku héldu samtals 188 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12%.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ribavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ribavírini (12,4% á móti 28,6%). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma - Fulltími

Í stórra langtímaeftirfylgnirannsókn voru 527 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með PegIntron (með eða án ribavírins) í undangengingur rannsókn. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta varanleika viðvarandi veirufræðilegrar svörunar og hrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður. 327 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 3 af 366, sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun, fengu bakslag meðan á rannsókninni stóð.

Kaplan-Meier-áætlun um áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 99% með 95% öryggisbili [98%-100%]. Viðvarandi veirufræðileg svörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C með PegIntron (með eða án ribavírins) leiddi til langtímaveiruútrýmingar, hjöðunar lifrarsýkingarinnar og klínísks „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta útilokar þó ekki lifrarsjúkdóma hjá sjúklingum með skorpulífur (þ.m.t. lifrarkrabbamein).

Verkun og svæði - börn

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með ribavírini, 15 mg/kg á dag, auk PegIntron 60 míkrog/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðisins voru börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með PegIntron og ribavírini hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4, og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 15**.

Tafla 15 Viðvarandi veirufraeðileg svörun ($n^{a,b}$ (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur $n=107$

	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svara meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (\geq 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma - Börn

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma-áhorfs- og eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufraeðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufraeðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufraeðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufraeðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

5.2 Lyfjahvörf

PegIntron er vel skilgreind pólýetýlenglýkól- breytt (pegýleruð) afleiða af interferon alfa-2b og er einkum samansett af mónópegýleruðum hópum. Helmingunartími PegIntron í blóði er lengri miðað við interferon alfa-2b sem er ekki pegýlerað. PegIntron getur rofnað (afpegýlerast) í frítt interferon alfa-2b. Líffraeðileg virkni pegýleraðra ísórnanna er svipuð, en minni en virkni interferon alfa-2b.

Eftir gjöf undir húð næst hámarksstyrkur í sermi 15-44 klukkustundum eftir gjöf skammts, og helst í allt að 48-72 klukkustundir eftir gjöf skammts.

C_{max} og AUC-mælingagildi fyrir PegIntron hækka í hlutfalli við skammtinn. Meðaldreifingarrúmmál er 0,99 l/kg.

Eftir gjöf margra skammta safnast upp ónæmisvirkt interferon. Samt sem áður eykst líffraeðileg virkni lítið samkvæmt niðurstöðum úr mælingum á vefjasýnum.

Meðal (SD) helmingunartími útskilnaðar PegIntron er u.þ.b. 40 klukkustundir (13,3 klukkustundir) með úthreinsun 22 ml/klst./kg. Ennþá er ekki vitað á hvern hátt úthreinsun interferons fer fram hjá mönnum. Hins vegar gæti verið að minnihluti PegIntron (u.þ.b. 30%) skiljist út um nýru.

Skert nýrnastarfsemi

Um það bil 30% af heildarúthreinsun PegIntron virðist vera um nýru. Í stakskammta rannsókn (1,0 mkró/kg) á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hækkaði C_{max} , AUC og helmingunartíminn í réttu hlutfalli við stig nýrnaskerðingarinnar.

Eftir marga skammta af PegIntron (1,0 mkró/kg gefin undir húð vikulega í fjórar vikur) minnkar úthreinsun PegIntron um 17% að meðaltali hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mínútu) og um 44% að meðaltali hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-29 ml/mínútu) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Á grundvelli upplýsinga úr rannsóknum á einum skammti var úthreinsun svipuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem voru ekki í skilun og sjúklingum í blóðskilun. Skammt PegIntron-einlyfjameðferðar á að minnka hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta

nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu má ekki meðhöndla með PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírini (tveggja lyfja meðferð eða þriggja lyfja meðferð) (sjá kafla 4.3).

Vegna verulegs breytileika á lyfjahvörfum interferons milli einstaklinga er ráðlagt að fylgst sé gaumgæfilega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi meðan á meðferð með PegIntron stendur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf PegIntron hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahvörf PegIntron eftir einn 1 míkróg/kg skammt sem gefinn var undir húð. Upplýsingar gefa til kynna að ekki sé þörf á að breyta skammti PegIntron eftir því sem sjúklingarnir eru eldri.

Börn

Lyfjahvörf PegIntron og ríbavírins (hylkja og mixtúru) eftir endurtekna skammta hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglungum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglungum, sem fengu aðlagða skammta miðað við líkamsyfirborð af PegIntron 60 míkróg/m²/viku, er áætlað hlutfall eftir logaríþmaumbreytingu (log transformed ratio) þeirrar útsetningar sem spáð er fyrir um að verði milli skammta, 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meiri en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkróg/kg/viku.

Interferon-mótefni (hlutleysandi þættir)

Rannsóknir á interferon-mótefnum voru gerðar á sermissýnum hjá sjúklingum sem fengu PegIntron í klínísku rannsókninni. Interferon-hlutleysandi mótefni minnka virkni interferons gegn veirum. Klínísk tíðni hlutleysandi þátta, sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu PegIntron 0,5 míkróg/kg, er 1,1%.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsakað hefur verið hvort ríbavírinn berist með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærrí en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur slæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er takmörkuð samborið við meðferðarþéttni ríbavírins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

PegIntron

Aukaverkanir, sem sýnt ekki í klínískum rannsóknum, sáust heldur ekki í rannsóknum á eiturverkunum á öpum. Þessar rannsóknir takmörkuðust við fjórar vikur vegna myndunar andinterferon-mótefna hjá flestum öpum.

Æxlafrannsóknir á PegIntron hafa ekki farið fram. Það hefur sýnt sig að interferon alfa-2b veldur fósturátti hjá primötum. Líklegt er talið að PegIntron hafi einnig þessi áhrif. Ekki er vitað hvort PegIntron hafi áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort efnisþættir þessa lyfs berist í mjólk tilraunadýra eða brjóstamjólk (sjá kafla 4.6 varðandi viðeigandi upplýsingar um meðgöngu og brjóstagjöf). PegIntron hafði ekki eiturverkun á erfðaeftni.

Sýnt var fram á hlutfallslega litla eiturverkun (non-toxic) mónómetoxypólýetýlenglykóls (mPEG), sem losnar við umbrot PegIntron *in vivo*, í forklínískum rannsóknum á bráðum og hálflangvinnum (subchronic) eiturverkunum hjá nagdýrum og öpum, stöðluðum fóstursvísa-fóstursþroskarannsóknum og í *in vitro* stökkbreytingargreiningu.

PegIntron ásamt ríbavírini

Þegar PegIntron var notað ásamt ríbavírini olli það ekki neinum aukaverkunum sem ekki höfðu sést áður með öðru hvoru virka efninu einu sér. Aðalbreytingin sem tengdist meðhöndluninni var

afturkræft, vægt til miðlungs alvarlegt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með PegIntron á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eiturverkunum hjá ungviði hafa sýnt minniháttar, skammtaháða vaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ríbavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum Rebetols ef gefa á PegIntron í samsettri meðferð með ríbavírinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn (duft)

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat

Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat

Súkrósi

Pólýsorbit 80

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á ósamrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Fyrir blöndun

3 ár.

Eftir blöndun

Efna- og eðlisfræðilegar geymslupróf rannsóknir hafa sýnt fram á að geyma má lyfið eftir blöndun í 24 klukkustundir við 2°C-8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, er geymslutíminn og geymsluaðstæður á ábyrð þess sem notar lyfið og það ætti yfirleitt ekki að vera lengur en í 24 klukkustundir við 2°C-8°C.

6.4 Sérstakar varðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Þaði stungulyfsstofninn (duftið) og leysirinn eru í tveggja hólfa rörlykju (úr tinnugleri af gerð I), aðskilin með gúmmítappa úr brómóbútýl. Rörlykjan er innsigluð í annan endann með pólýprópýlenhettu sem er fóðruð með brómóbútýlgúmmíi og í hinn endann með gúmmítappa úr brómóbútýli.

PegIntron er fáanlegt sem:

- 1 áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) sem inniheldur stungulyfsstofn og leysi, lausn, 1 nál („Nál sem þrýst er á pennann“), 2 hreinsipurrkur.
- 4 áfylltir lyfjapennar (CLEARCLICK) sem innihalda stungulyfsstofn og leysi, lausn, 4 nálar („Nál sem þrýst er á pennann“), 8 hreinsipurrkur.

- 12 áfylltir lyfjapennar (CLEARCLICK) sem innihalda stungulyfsstofn og leysi, lausn, 12 nálar („Nál sem þrýst er á pennann“), 24 hreinsipurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Taka skal PegIntron áfylltan lyfjapenna úr kæli fyrir gjöf til að leysirinn nái stofuhita (ekki yfir 25°C)

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) er blandaður með leysinum (vatni fyrir stungulyf), sem fylgir með í tveggja hólfa rörlykjunni, svo unnt sé að gefa allt að 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron- stungulyfsins þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hver áfylltur lyfjapenni umframmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkur fullbúinnar lausnar er 50 míkróg í 0,5 ml.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) er blandaður með leysinum (vatni fyrir stungulyf), sem fylgir með í tveggja hólfa rörlykjunni, svo unnt sé að gefa allt að 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron- stungulyfsins þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hver áfylltur lyfjapenni umframmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkur fullbúinnar lausnar er 80 míkróg í 0,5 ml.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) er blandaður með leysinum (vatni fyrir stungulyf), sem fylgir með í tveggja hólfa rörlykjunni, svo unnt sé að gefa allt að 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron- stungulyfsins þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hver áfylltur lyfjapenni umframmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkur fullbúinnar lausnar er 100 míkróg í 0,5 ml.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) er blandaður með leysinum (vatni fyrir stungulyf), sem fylgir með í tveggja hólfa rörlykjunni, svo unnt sé að gefa allt að 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron- stungulyfsins þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hver áfylltur lyfjapenni umframmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkur fullbúinnar lausnar er 120 míkróg í 0,5 ml.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni (CLEARCLICK) er blandaður með leysinum (vatni fyrir stungulyf), sem fylgir með í tveggja hólfa rörlykjunni, svo unnt sé að gefa allt að 0,5 ml af lausn. Örlítið rúmmál tapast við lögun PegIntron- stungulyfsins þegar skammturinn er mældur og gefinn. Þess vegna inniheldur hver áfylltur lyfjapenni umframmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja gjöf ávísaðs skammts af 0,5 ml af PegIntron, stungulyfi, lausn. Styrkur fullbúinnar lausnar er 150 míkróg í 0,5 ml.

Ennir tö duftið í PegIntron er uppleyst samkvæmt leiðbeiningum er nál sett á pennann og ávísaður skammtur gefinn undir húð. Allar nánari og myndskreyttar leiðbeiningar eru í viðauka með fylgiseðli.

Engis og með öll stungulyf á að skoða blönduðu lausnina vel áður en hún er gefin. Blandaða lausnin á að vera tær og litlaus. Ef mislitun eða agnir eru til staðar skal ekki nota lausnina. Farga skal PegIntron áfyllta pennanum og öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur eftir að skammtur hefur verið gefinn.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. maí 2000

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. maí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Þarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGPA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYGGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TÁKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TÁKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EU/CD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggjast skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 50 míkróg

1. HEITI LYFS

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni inniheldur 50 míkróg af peginterferon alfa-2b sem gefur
50 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, sukrosi og pólýsorbat 80.
Ein lykja af leysi inniheldur 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi
1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauti, 2 nálar og 1 hreinsipurrka
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur
6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi
12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur
50 míkróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJA GJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna skal farga afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/001 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi)
EU/1/00/131/002 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka)
EU/1/00/131/003 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/004 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/005 (6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/026 (12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILLÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Regntron 50 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

PegIntron 50 míkrog - hettuglas af stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

PegIntron 50 míkrog stungulyfsstofn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

50 míkrog/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 80 míkróg

1. HEITI LYFS

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni inniheldur 80 míkróg af peginterferon alfa-2b sem gefur
80 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfátvíhýdrat, sukrosi og pólýsorbat 80.
Ein lykja af leysi inniheldur 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi
1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauti, 2 nálar og 1 hreinsipurrka
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur
6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi
12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur
80 míkróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJA GJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna skal farga afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/006 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi)
EU/1/00/131/007 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka)
EU/1/00/131/008 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/009 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/010 (6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/027 (12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILLÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Regntron 80 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

PegIntron 80 míkrog - hettuglas af stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

PegIntron 80 míkrog stungulyfsstofn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

80 míkrog/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 100 míkróg

1. HEITI LYFS

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni inniheldur 100 míkróg af peginterferon alfa-2b sem gefið er í 100 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, sukrosi og pólýsorbat 80. Ein lykja af leysi inniheldur 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi
1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauti, 2 nálar og 1 hreinsipurrka
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur
6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi
12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur
100 míkróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJA GJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna skal farga afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/011 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi)
EU/1/00/131/012 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka)
EU/1/00/131/013 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/014 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/015 (6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/028 (12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILLÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Regntron 100 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

PegIntron 100 míkróg - hettuglas af stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

100 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 120 míkróg

1. HEITI LYFS

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni inniheldur 120 míkróg af peginterferon alfa-2b sem gefið er í 120 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, sukrosi og pólýsorbat 80. Ein lykja af leysi inniheldur 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi
1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauti, 2 nálar og 1 hreinsipurrka
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur
6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi
12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur
120 míkróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJA GJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna skal farga afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/016 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi)
EU/1/00/131/017 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka)
EU/1/00/131/018 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/019 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/020 (6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/029 (12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILLÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Regntron 120 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

PegIntron 120 míkróg - hettuglas af stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

120 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 150 míkróg

1. HEITI LYFS

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas af stungulyfsstofni inniheldur 150 míkróg af peginterferon alfa-2b sem gefið er í 150 míkróg/0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, sukrosi og pólýsorbat 80. Ein lykja af leysi inniheldur 0,7 ml af vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi
1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauti, 2 nálar og 1 hreinsipurrka
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi
4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur
6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi
12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur
150 míkróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJA GJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna skal farga afgangslausn.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/021 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi)
EU/1/00/131/022 (1 hettuglas af stungulyfsstofni, 1 lykja af leysi, 1 sprauta, 2 nálar og 1 hreinsipurrka)
EU/1/00/131/023 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/024 (4 hettuglös af stungulyfsstofni, 4 lykjur af leysi, 4 sprautur, 8 nálar og 4 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/025 (6 hettuglös af stungulyfsstofni, 6 lykjur af leysi)
EU/1/00/131/030 (12 hettuglös af stungulyfsstofni, 12 lykjur af leysi, 12 sprautur, 24 nálar og 12 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILLÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Registron 150 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

PegIntron 150 míkróg - hettuglas af stungulyfsstofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

150 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

PegIntron - lykja af leysi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Leysir fyrir PegIntron
Vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,7 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 50 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS

PegIntron 50 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur nægilegt magn af peginterferon alfa-2b sem gefur 50 mikróg í 0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhydrat, súkrósi og pólýsorbit 80.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 lyfjapenni (CLEARCLICK), 1 nál og 2 hreinsipurrkur
4 lyfjapennar (CLEARCLICK), 4 nálar og 8 hreinsipurrkur
12 lyfjapennar (CLEARCLICK), 12 nálar og 24 hreinsipurrkur
50 mikróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eftir inndælingu skal henda lyfjapennanum í viðeigandi ílát.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/031 (1 lyfjapenni, 1 nál og 2 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/032 (4 lyfjapennar, 4 nálar og 8 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/034 (12 lyfjapennar, 12 nálar og 24 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MÆÐ BLINDRALETRI

PegIntron 50 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Þá pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Miði á penna - PegIntron 50 míkrog stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PegIntron 50 míkrog stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYND, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

50 míkrog/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfjapenni (CLEARCLICK)

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 80 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS

PegIntron 80 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur nægilegt magn af peginterferon alfa-2b sem gefur 80 mikróg í 0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natriumtvíhýdrógenfosfattvíhydrat, súkrósi og pólýsorbit 80.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 lyfjapenni (CLEARCLICK), 1 nál og 2 hreinsipurrkur
4 lyfjapennar (CLEARCLICK), 4 nálar og 8 hreinsipurrkur
12 lyfjapennar (CLEARCLICK), 12 nálar og 24 hreinsipurrkur
80 mikróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eftir inndælingu skal henda lyfjapennanum í viðeigandi ílát.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/035 (1 lyfjapenni, 1 nál og 2 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/036 (4 lyfjapennar, 4 nálar og 8 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/038 (12 lyfjapennar, 12 nálar og 24 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MÆÐ BLINDRALETRI

PegIntron 80 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Þessi pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Miði á penna - PegIntron 80 míkrog stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PegIntron 80 míkrog stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYND, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

80 míkrog/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfjapenni (CLEARCLICK)

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 100 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS

PegIntron 100 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur nægilegt magn af peginterferon alfa-2b sem gefur 100 mikróg í
0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natriumtvíhýdrógenfosfattvíhydrat, súkrósi og pólýsorbit 80.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 lyfjapenni (CLEARCLICK), 1 nál og 2 hreinsipurrkur
4 lyfjapennar (CLEARCLICK), 4 nálar og 8 hreinsipurrkur
12 lyfjapennar (CLEARCLICK), 12 nálar og 24 hreinsipurrkur
100 mikróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eftir inndælingu skal henda lyfjapennanum í viðeigandi ílát.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/039 (1 lyfjapenni, 1 nál og 2 hreinsipurrkur)

EU/1/00/131/040 (4 lyfjapennar, 4 nálar og 8 hreinsipurrkur)

EU/1/00/131/042 (12 lyfjapennar, 12 nálar og 24 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MÆÐ BLINDRALETRI

PegIntron 100 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Þákkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Miði á penna - PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYND, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

100 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfjapenni (CLEARCLICK)

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 120 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS

PegIntron 120 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur nægilegt magn af peginterferon alfa-2b sem gefur 120 mikróg í
0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhydrat, súkrósi og pólýsorbit 80.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 lyfjapenni (CLEARCLICK), 1 nál og 2 hreinsipurrkur
4 lyfjapennar (CLEARCLICK), 4 nálar og 8 hreinsipurrkur
12 lyfjapennar (CLEARCLICK), 12 nálar og 24 hreinsipurrkur
120 mikróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVOORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eftir inndælingu skal henda lyfjapennanum í viðeigandi ílát.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/043 (1 lyfjapenni, 1 nál og 2 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/044 (4 lyfjapennar, 4 nálar og 8 hreinsipurrkur)
EU/1/00/131/046 (12 lyfjapennar, 12 nálar og 24 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MÆÐ BLINDRALETRI

PegIntron 120 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Þessi pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Miði á penna - PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYND, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

120 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfjapenni (CLEARCLICK)

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 150 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS

PegIntron 150 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur nægilegt magn af peginterferon alfa-2b sem gefur 150 mikróg í
0,5 ml af peginterferon alfa-2b eftir blöndun samkvæmt ráðleggingum.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natriumtvíhýdrógenfosfattvíhydrat, súkrósi og pólýsorbit 80.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 lyfjapenni (CLEARCLICK), 1 nál og 2 hreinsipurrkur
4 lyfjapennar (CLEARCLICK), 4 nálar og 8 hreinsipurrkur
12 lyfjapennar (CLEARCLICK), 12 nálar og 24 hreinsipurrkur
150 mikróg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVOORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir blöndun verður að nota lausnina strax eða innan 24 klukkustunda ef geymt í kæli (2°C-8°C).

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eftir inndælingu skal henda lyfjapennanum í viðeigandi ílát.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/131/047 (1 lyfjapenni, 1 nál og 2 hreinsipurrkur)

EU/1/00/131/048 (4 lyfjapennar, 4 nálar og 8 hreinsipurrkur)

EU/1/00/131/050 (12 lyfjapennar, 12 nálar og 24 hreinsipurrkur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MÆÐ BLINDRALETRI

PegIntron 150 mikrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Þá pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Miði á penna - PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYND, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

150 míkróg/0,5 ml

6. ANNAD

Lyfjapenni (CLEARCLICK)

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn
peginterferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um PegIntron og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PegIntron
3. Hvernig nota á PegIntron
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PegIntron
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um PegIntron og við hverju það er notað

Virka efnið í þessu lyfi er prótein sem kallast peginterferon alfa-2b og tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru interferon. Interferon eru myndað af óna markóffi líkamans til að verjast betur sýkingum og alvarlegum sjúkdómum. Lyfinu er sprautað í liðamann til að vinna með ónæmiskerfinu. Þetta lyf er notað við langvinnri lifrabólgu C sem er veirusýking í lifur.

Fullorðnir

Mælt er með samsettri meðferð með þessu lyfi, ríbavírini og boceprevíri við sumum tegundum af langvinnri veirusýkingu af lifrabólgu C (einnig nefnd HCV-sýking) hjá fullorðnum 18 ára og eldri. Hana má nota hjá fullorðnum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir við HCV-sýkingu áður eða hafa notað lyf sem kallast interferon og pegýleruð interferon.

Samsetning þessa lyfs og ríbavírins er ætluð fullorðnum 18 ára og eldri sem hafa ekki áður fengið meðferð með þessum lyfjum. Þar með talið fullorðnir sem eru einnig með klínískt stöðuga HIV-sýkingu. Samsetninguna er einnig hægt að nota hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað meðferð með interferoni alfa eða peginterferoni alfa ásamt ríbavírini eða meðferð með interferoni alfa einu sér.

Þú getur með sjúkdóm sem gerir notkun ríbavírins hættulega eða hefur átt í vandræðum með að nota það mun læknirinn líklega ávísa þessu lyfi einu og sér.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Börn og unglíngar:

Þetta lyf er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglíngum sem hafa ekki áður fengið meðhöndlun við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota PegIntron

Ekki má nota PegIntron

Segðu læknum frá því, áður en byrjað er á meðferð, ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- eruð með **ofnæmi** fyrir peginterferoni alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eruð með **ofnæmi** fyrir einhverju interferoni
- hafið átt við alvarlega **hjartasjúkdóma** að stríða
- eruð með **hjartasjúkdóm** sem ekki hefur verið hægt að halda niðri síðastliðna 6 mánuði
- stríðið við alvarleg veikindi sem leiða til mikils slappleika
- eruð með sjálfsnæmislifrarbólgu eða önnur vandamál tengd **ónæmiskerfi**
- eruð á lyfjum sem bæla (veikja) ónæmiskerfið
- eruð með langt genginn **lifrarsjúkdóm**, sem ekki hefur náðst stjórn á (annan en lifrabólgu C)
- eruð með **skjaldkirtilssjúkdóm** sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á með lyfjum
- eruð með **flogaveiki**, sjúkdóm sem veldur krömpum (krampakast eða flog)
- eruð á meðferð með **telbivúdíni** (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron“).

Ekki má nota PegIntron ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, eða barnið sem er í þinni umsjá.

Auk þess **mega** börn og unglingar **ekki nota** þetta lyf ef þau hafa átt við **alvarlegar tauga- eða geðraskanir** að stríða, eins og **alvarlegt þunglyndi** eða **sjálfsvígshugleiðingar**.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðli fyrir **ribavírín** og **boceprevír** áður en þau eru notuð með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram (eins og öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndunarhljóð eða ofsakláði).

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en PegIntron er notað ef þú, eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- hafið átt við **alvarlegar tauga- eða geðraskanir** að stríða eða einhvern tímann **misnotað vímuefni** (t.d. áfengi eða lyf)
Ekki má nota lyfið handa börnum og unglingum sem hafa sögu um alvarlegar geðraskanir (sjá kaflann „Ekki má nota PegIntron“ hér fyrir ofan)
- eruð að fá meðferð við **geðsjúkdómi** eða hafið fengið meðferð við tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. á þurleikatilfinning) eða **sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar** (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“)
- hafið fengið **hjáttaráfall** eða **hjartasjúkdóm**
- eruð með **nýrnasjúkdóm**, lækningur gæti ávísað minni skammti en venjulegt er og fylgst reglulega með niðurstöðum blóðrannsóknna er varða nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur. Ef lyfið er notað ásamt ribavíríni á lækningurinn að fylgjast enn nánar með þér, eða barninu sem er í þinni umsjón með tilliti til fækkunar rauðra blóðkorna
- eruð með **skorpulífur** eða aðra **lifrarsjúkdóma** (aðra en lifrabólgu C)
fáið einkenni sem tengjast **kvefi** eða öðrum öndunarfærasýkingum, svo sem **hita**, **hósta** eða **erfiðleika með öndun**
- eruð með **sykursýki** eða **háan blóðþrýsting**. Lækningurinn gæti beðið um augnskoðun hjá þér, eða barninu sem þú annast
- hafið fengið alvarlegan **sjúkdóm sem hefur haft áhrif á öndun** eða **blóðmynd**
- eruð með húðsjúkdóm, **psoriasis** eða **sarklíki**, sem gætu versnað meðan á notkun lyfsins stendur
- ef þú íhugar **þungun** skaltu ræða það við lækni áður en þú byrjar að nota þetta lyf
- hafið fengið **ígrætt líffæri**, annaðhvort nýra eða lifur, því að interferon-meðferð getur aukið hættuna á höfnun. Gættu þess að ræða þetta við lækningu
- eruð í meðferð við **HIV-sýkingu** (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron“).
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækningurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Athugið: Lesið kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðli með **ribavírini**, áður en það er notað með þessu lyfi.

Tann- og munnvandamál hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með þessu lyfi og ribavírini. Þú gætir fengið **tannholdssjúkdóm** sem gæti valdið tannmissi. Þú gætir fengið **munnþurrk** eða **uppköst**, sem hvort tveggja getur haft skaðleg áhrif á tennur. Það er mikilvægt að bursta tennur vandlega tvisvar á dag, skola munninn eftir uppköst og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni.

Meðan á meðferð stendur geta komið fram **augnsjúkdómar** eða sjónmissir í mjög sjaldgæfum tilfellum. Læknirinn á að framkvæma augnskoðun áður en meðferð er hafin. Ef einhverjar breytingar verða á sjóninni skal hafa samband við lækinn og gangast tafarlaust undir alhliða augnskoðun. Ef þú ert með sjúkdóm sem getur leitt til augnsjúkdóma í framtíðinni (t.d. sykursýki eða háan blóðþrýsting) áttu að fara reglulega í augnskoðun meðan á meðferð stendur. Meðferðin verður stöðvuð ef augnsjúkdómur versnar eða nýr augnsjúkdómur kemur fram.

Meðan á meðferð með PegIntron stendur, gæti læknirinn mælt með meiri vökvaneyslu til þess að koma í veg fyrir lágan blóðþrýsting.

Læknirinn mun senda þig í blóðrannsókn áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur til þess að ganga úr skugga um hvort meðferðin sé örugg og árangursrík.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað sjúklingum yngri en 3 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú, eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- notið eða hafið nýlega notað önnur lyf eða vítamín/taðubótarefni, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils
- eruð sýkt bæði af **HIV-veiru** (HIV-jákvæð) og **lifrabólgu C veiru** (HCV) og eruð á meðferð með lyfi (lyfjum) við HIV [núkleósíðhættuáhemli (**NRTI**) og öflugri andretróveirumeðferð (**HAART**: highly active anti retroviral therapy)]. Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til eftirfarandi vísbendinga og einkenna.
- Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með ribavírini og lyfi (lyfjum) gegn HIV veiru getur aukið hættu á niðursýrublóðsýringu, lifrabílu og óeðlilegri blóðmynd: fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur. Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm, sem fá öfluga andretróveirumeðferð geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni. Því getur viðbótar meðferð með þessu lyfi einu sér eða ásamt ribavírini aukið þessa hættu.
- Ekki er víst hvort ribavírinn, þegar það er gefið ásamt **zídovúdíni** eða **stavúdíni**, breyti verkunarhætti þessara lyfja. Þess vegna þarf að gera blóðrannsókn reglulega til þess að ganga úr skugga um hvort HIV-veirusýkingin sé að versna. Ef sýkingin versnar mun læknirinn ákveða hvort breyta þurfi ribavírinn-meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá samsetta meðferð með þessu lyfi og ribavírini ásamt **zídovúdíni** verið í aukinni hættu á blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Því er notkun zídovúdíns ásamt samsettri meðferð með þessu lyfi og ribavírini ekki ráðlögð.

Athugið: Lesið kaflann „Notkun annarra lyfja“ í fylgiseðlinum með **ribavírini** áður en það er notað með þessu lyfi.

- takið **telbivúdín**. Ef þú tekur **telbivúdín** ásamt þessu lyfi, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggji og/eða fótleggji). Þessi tilvik geta einnig verið alvarlegri. Því mátt þú ekki taka þetta lyf á sama tíma og telbivúdín.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Í rannsóknum á dýrum með fangi hafa interferon stundum valdið fósturláti. Ekki er vitað um áhrif lyfsins á meðgöngu hjá mönnum. Stúlkur eða konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Ríbavírinn getur stórskaðað fóstur. Þess vegna verðið bæði þú og maki þinn að **gera sérstakar varúðarráðstafanir** við ástundun kynlífs ef einhver möguleiki er á getnaði:

- ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri og notar ríbavírinn:

verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ríbavírinni stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.

- ef þú ert **karlmaður** sem notar ríbavírinn:

skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú **notir smokk**. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú eða maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna ættir þú ekki að **brjósta barn á brjósti** meðan á meðferð með lyfinu stendur. Leitið ráða hjá læknum.

Athugið: Lesið kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ í fylgiseðli með **ríbavírinni** áður en það er notað með þessu lyfi.

Akstur og notkun véla

Stjórnid hvorki tækjum né vélum ef vart verður við þressu, sýju eða ringlun meðan á meðferð með lyfinu stendur.

PegIntron inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur súkrósa. Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum skaltu hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól natríums (23 mg) á hvern 0,7 ml, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á PegIntron

Notið lyfið alltaf eins og tæknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins

Lækninn hefur ákveðið réttan skammt af lyfinu með hliðsjón af líkamsþyngd þinni, eða barnsins sem er í þinni umsjá. Ef nauðsyn krefur getur verið að skammtinum verði breytt meðan á meðferð stendur.

Lyfið á að gefa undir húð. Það þýðir að lyfinu er sprautað með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum leiðbeint um undirbúning og gjöf lyfsins. **Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja þessum fylgiseðli (sjá kaflann „Hvernig á að gefa sjálfum sér PegIntron“).**

Vatn fyrir stungulyf er í lykju og PegIntron duft er í hettuglasi. Útbúa á skammtinn með því að bæta vatni fyrir stungulyf í PegIntron-duftið rétt áður en ætlunin er að gefa hann og nota hann strax. Skoða skal lausnina vel áður en hún er gefin. Lausnin á að vera tær og litlaus. Blönduðu lausnina á ekki að nota ef litabreytingar hafa átt sér stað (litur lausnarinnar hefur breyst frá því sem var í upphafi) eða ef agnir eru í henni. Fargaðu öllum lyfjaleifum, ef einhverjar eru eftir í hettuglasinu, eftir að þú hefur sprautað þig sjálf/sjálfur. Fyrir leiðbeiningar um förgun, sjá kafla 5, „Hvernig geyma á PegIntron“.

Lyfið er gefið einu sinni í viku á sama vikudegi. Ef lyfið er gefið á sama tíma dagsins gleymist það síður.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ekki má nota stærri skammt en ráðlagður er og nota skal lyfið eins lengi og læknir hefur sagt til um.

Lesið fylgiseðil fyrir ribavírinn og bocephvír áður en samsett meðferð er hafin ef læknirinn hefur ávísað lyfinu með ribavírini eða ribavírini og bocephvíri.

Notkun hjá fullorðnum – PegIntron í samsettri meðferð

Þegar lyfið er gefið með ribavírinhyllkjum er það venjulega gefið í skammtinum 1,5 míkróg á hvert kíló líkamsþyngdar, einu sinni í viku. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gæti skammturinn verið minni en það fer eftir nýrnastarfseminni.

Notkun hjá fullorðnum – PegIntron eitt sér

Yfirleitt þegar lyfið er gefið eitt sér er það gefið í skammtinum 0,5 eða 1 míkróg á hvert kíló einu sinni í viku í 6 mánuði til 1 ár. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gætir þú fengið minni skammt eftir því hvernig nýrnastarfsemin er. Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn fyrir þig.

Notkun hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum

PegIntron verður gefið ásamt ribavírini. Skammturinn af PegIntron er ákvarðaður með útreikningi með tilliti til bæði hæðar og þyngdar. Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn fyrir þig, eða barnið sem er í þinni umsjá. Tímalengd meðferðar er allt að eitt ár, samkvæmt vart læknisins, fyrir þig eða barnið sem þú hefur umsjón með.

Allir sjúklingar

Ef þú gefur þér lyfið sjálf/sjálfur skaltu ganga úr skugga um að ávísaður skammtur komi greinilega fram á umbúðum lyfsins sem þú hefur fengið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú skalt strax hafa samband við lækninn eða hjálbrigðisstarfsfólk ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með hefur fengið of stóran skammt.

Ef gleymist að nota PegIntron

Taktu/gefðu skammtinn af þessu lyfi um leið og þú manst eftir honum, en einungis ef það er innan 1-2 daga eftir að skammturinn gleymdist. Ef mjög stutt er í næstu lyfjagjöf á ekki að tvöfalda skammt til að bæta upp skammtinn sem gleymdist, heldur halda meðferðinni áfram eins og venjulega.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi eða læni eða lyfjafræðingi barnsins sem er í þinni umsjá.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Þú og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir getur þurft að leita læknis ef til þeirra kemur. Þegar lyfið er notað eitt og sér er ólíklegra að sumar af þessum aukaverkunum komi fyrir og sumar hafa aldrei komið fyrir.

Geðrænar truflanir og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir sjúklingar verða þunglyndir þegar þeir nota þetta lyf eitt sér eða samhliða ribavírini og í einstaka tilfellum hefur fólk fengið hugsanir um að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugleiðingar eða árásargjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsvíg. Leitið bráðrar læknisaðstoðar ef vart verður við þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða breytingar á hegðun. Þú skalt biðja fjölskyldumeðlim eða góðan vin um hjálp til að vera vakandi fyrir einkennum þunglyndis eða breyttri hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá þetta lyf ásamt ríbavírini. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita eftir bráðameðferð ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, verða döpur eða fá löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Í allt að eins árs samsettri meðferð með þessu lyfi ásamt ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búast mátti við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 1-5,5 árum eftir að meðferð lauk.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum meðan á meðferð stendur:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- öndunarerfiðleikar (m.a. mæði)
- depurð
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu, sundl
- slæmur magaverkur eða magakrampar
- hiti eða kuldaþrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst
- verkir eða bólga í vöðvum (stundum slæmir).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- brjóstverkur, breytingar á hjartslætti
- ringlun
- erfiðleikar með að halda árvekni, dofi eða náladofi
- verkur í mjóbaki eða síðum, erfiðleikar með að hafa þvaggat eða þvagteppa
- vandamál með augu, sjón eða heyrn
- slæmur eða sársaukafullur roði í húð eða slímhimnu
- miklar blóðnasir, blæðing úr tannholdi eða öðrum hluta líkamans.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- vilji til að skaða sjálfan sig
- ofskynjanir.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- krampi (flogakast)
- blóð eða blóðkekkni í hægðum (eða svartar, tjörulíkar hægðir).

Tíðni ekki þekkt (ekki vægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- vilji til að skaða aðra.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá **hjá fullorðnum** eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- depurð, skapstýggð, erfiðleikar við að festa svefn eða ná samfelldum svefni, kvíði eða raugaóstyrkur, einbeitingarerfiðleikar, skapsveiflur
- höfuðverkur, sundl, þreytutilfinning, kuldaþrollur, hiti, flensulík einkenni, veirusýking, þróttleysi
- öndunarerfiðleikar, kokbólga (særindi í hálsi), hósti
- kviðverkur, uppköst, ógleði, niðurgangur, lystarleysi, þyngdartap, munnþurrkur
- hárlós, kláði, húðþurrkur, útbrot, erting eða roði (í mjög sjaldgæfum tilfellum húðskaði) á stungustað
- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna (sem gerir þig næmari fyrir ýmsum sýkingum)
- lið- og vöðvaverkir, vöðva- og beinverkir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur sem getur leitt til þess að mar myndist auðveldlega og til skyndilegra blæðinga, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lítið kalsíummagn í blóði
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaóstyrk, hitaþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta), bólgur kirtlar (bólgnir eitlar), þorsti
- breyting á hegðun eða árásgjörn hegðun (beinist stundum að öðrum), æsingur, taugaóstyrkur, syfja, erfiðleikar með svefn, óvenjulegar draumfarir, áhugaleysi, kyndeyfð, rístruflanir, aukin matarlyst, ringlun, handskjálfti, léleg samhæfing, svimi (tilfinning um að hringsnúast), dofi, verkur eða náladofi, aukið eða minnkað snertiskyn, vöðvaspenna, verkur í útlím, liðagigt, mígreni, aukin svitamyndun
- augnverkur eða sýking, þokusýn, þurr eða tárbot augu, breytingar á heyrn eða heyrmarleysi, auð í eyrum
- skútabólga, öndunarferasýkingar, nefstífla eða nefrennsli, erfiðleikar með tal, blóðnasir, frunsur (herpes simplex), sveppa- eða bakteríusýkingar, eyrnasýking/eyrnaverkur
- meltingartruflanir (magaóþægindi), brjóstsviði, roði eða sár í munni, sviða-tilfinning í tungu, roði eða blæðing úr tannholdi, hægðatregða, vindgangur, uppþemba, gyllinæð sáirindi í tungu, breytt bragðskyn, tannvandamál, mikið vökvatap úr líkamanum (ofþornun), niðarsækkun
- psoriasis, aukið næmi fyrir sólarljósi, útbrot með upphleyptum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, þroti í höndum eða fótum, exem (bólga, roði, klámi og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), þrymlabólur, ofsakláði, óeðlileg áferð á hári, naglakvilli, verkur á stungustað
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, vandamál sem varða eggjastokka eða leggöng, verkur í brjóstum, kynlífsvandamál, erting í blóðruhálskirtli, aukin þvaglátsþörf
- brjóstverkur, verkur í hægri síðu yfir rifbeinum, vasleikatilfinning, lágur eða hár blóðþrýstingur, yfirliðstilfinning, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sjálfsvíg, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að stofna sjálfum sér í lífshættu, kvíðakast, ranghugmyndir, ofskynjanir
- ofnæmisviðbrögð við lyfinu, niðursáfall, brisbólga, beinverkir, sykursýki
- fífublettir (hvítar útfellingar í sjónu).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- ketónblóðsýring af veldum sykursýki (neyðartilvik vegna uppsöfnunar ketóna í blóði vegna sykursýki sem ekki er undir stjórn)
- flog (krampa), göðhvörf (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings)
- augnkvillar, m.a. breytingar á sjón, skaði á sjónhimnu, slagæðastífla í sjónhimnu, bólga í sjóntauga, bólga í auga
- hjartbilun, óeðlilegur hjartsláttur, gollurshússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), bólga og hrörnun í vöðvum og úttaugum, nýrnakvilli
- sár líki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu sárum á húð og bólgnum eitlum).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- vanmyndunarblóðleysi, heilaslag, drep í húðþekju/Steven Johnson-heilkenni/regnbogaroðasótt (ýmis misalvarleg útbrot, þar með talið útbrot sem geta valdið dauða og geta verið tengd blóðrum í munni, nefi, augum og slímhúð annars staðar og flögnun húðar á útbrotssvæðum)
- örsjaldan hefur meðvitundarleysi komið fram þegar alfa interferon eru notuð, aðallega hjá öldruðum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hreinn rauðkornabrestur (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum). Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem m.a. getur lýst sér með óvenjulegri þreytu og orkuleysi
- andlitslömum (slappleiki og sig í öðrum helmingi andlitsins), alvarleg ofnæmisviðbrögð eins og ofnæmisbjúgur (ofnæmissjúkdómur í húð sem einkennist af bólgu á afmörkuðum blettum í húð og undirhúð, slímhúð og stundum í innri líffærum), geðhæð (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), vökvi í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólgujúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), litabreytingar á tungu
- hugsanir um að ógna lífi annarra
- bandvefsmýndun í lungum (örmyndun í lungum)
- lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrængingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnaþilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með PegIntron hefst.
- endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju)

Fullorðnir sjúklingar, sem eru með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og fá öfluga

andretróveirumeðferð og þetta lyf og ribavírín til viðbótar, geta verið auknmi hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og óeðlilega blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna sem ráðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallast blóðflögur).

Hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og sem fá öfluga andretróveirumeðferð hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum (ekki taldað hér fyrir ofan) í samsettri meðferð með þessu lyfi og ribavírín-hylkjum (fullorðnir):

- hvítsveppasýking í munni (þruska)
- afbrigðileg fituefnaskipti
- fækkun CD4-eitilfrumna
- lystarleysi
- bakverkur
- lifrabólga
- verkur í útlím
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **hjá börnum og unglingum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lystarleysi, sundl, höfuðverkur, uppköst, ógleði, magaverkur
- þórlos, húðþurrkur, lið- og vöðvaverkir, roði á stungustað
- skapstyggi, þreyta, lasleikatilfinning, verkir, kuldaþrollur, hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, minni vaxtarhraði (hæð og þyngd miðað við aldur)
- fækkun rauðra blóðkorna sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sveppasýkingar, kvef, frunsur, kokkbólga (særindi í hálsi), skútabólga, sýkingar í eyrum, hósti, verkur í hálsi, kuldatilfinning, augnverkur
- fækkun blóðstorkufrumna, sem nefnast blóðflögur, sem getur leitt til þess að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, bólgur kirtlar (bólgur eitlar), óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna varðandi skjaldkirtil, minnkuð starfsemi skjaldkirtils sem getur valdið þreytutilfinningu, þunglyndi, auknu næmi fyrir kulda og öðrum einkennum

- sjálf skaðahugleiðingar eða – tilraunir, árásargjörn hegðun, æsingur, reiði, skapbreytingar, taugaóstyrkur eða eirðarleysi, þunglyndi, kvíði, erfiðleikar með að festa svefn eða ná samfelldum svefni, tilfinningalegt ójafnvægi, lítil svefngæði, syfja, skert athygli,
- breytt bragðskyn, niðurgangur, magaóþægindi, verkur í munni
- yfirlið, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur, andlitsroði, blóðnasir
- sár í munni, flagnaðar varir og sprungur í munnvikum, útbrot, roði í húð, kláði, exem (bólga, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), þrymlabólur
- bakverkur, vöðva- og beinverkir, verkir í útlimum, þurrkur, verkur, útbrot, erting eða kláði á stungustað.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sársauki eða erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát, of mikið prótein í þvagi, sársaukafullar tíðablæðingar
- kláði við endarm (njálgur eða iðraþráðormur), bólga í slímhúð maga og þarma, bólgio tannhold, lifrarstækkun
- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martröð, skjálfti, skert snertiskyn, dofi eða nál dofi, verkur sem leiðir eftir einni eða fleiri taugum, svefnhöfgi
- blæðing í slímhimnu innan á augnloki, kláði í augum, augnverkur, þokusy, ljóssælni
- lágur blóðþrýstingur, fölvi, óþægindi í nefi, nefrennsli, hvæsandi öndunahljóð, öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða óþægindi
- roði, bólga, verkur í húð, ristill, aukið næmi húðar fyrir sólarljósi, áhrif með upphleyptum sárum, mislitun húðar, flögnun húðar, vöðvastytting, vöðvakippni, verkur í andliti, marblettir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Áminning fyrir fullorðna sjúklinga sem er ávísad sáasettri meðferð með þessu lyfi, ásamt bocephvíri og ríðavírini: Vinsamlegast lesið kaflann „Hugsaðegar aukaverkanir“ í fylgiseðlum.

5. Hvernig geyma á PegIntron

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fylgungardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP/Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Nota verður lausnina (lausnina sem útbúin var með því að bæta vatni fyrir stungulyf við PegIntron duftið) strax eða innan 24 klukkustunda ef hún er geymd í kæli (2°C - 8°C).

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg litabreyting er á duftinu sem á að vera hvítt. Blönduð lausnin á að vera ljós og litlaus. Hana á ekki að nota ef litabreyting eða agnir eru í henni. PegIntron hettuglös eru eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

PegIntron inniheldur

- Virka innihaldsefnið er peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 80 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.

Hvert hettuglas inniheldur 80 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 100 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.

Hvert hettuglas inniheldur 100 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 120 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.

Hvert hettuglas inniheldur 120 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 150 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.

Hvert hettuglas inniheldur 150 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

- Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn (duft): Vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, súkrósi og pólýsorbit 80.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti PegIntron og pakkningastærðir

Þetta lyf er stungulyfsstofn og leysir (vökvi), lausn.

Hvíta duftið er í 2 ml glerhettuglasi og tæri og litlaus leysirinn er í 2 ml glerlykju.

PegIntron fast mismunandi pakkningastærðum:

- 1 hettuglas af stungulyfsstofni og 1 lykja af leysi til inndælingar.
- 1 hettuglas af stungulyfsstofni og 1 lykja af leysi til inndælingar; 1 sprauta, 2 sprautunálar og 1 hreinsipurrka.
- 4 hettuglös af stungulyfsstofni og 4 lykjur af leysi til inndælingar.
- 4 hettuglös af stungulyfsstofni og 4 lykjur af leysi til inndælingar; 4 sprautur, 8 sprautunálar og 4 hreinsipurrkur.
- 6 hettuglös af stungulyfsstofni og 6 lykjur af leysi til inndælingar.
- 12 hettuglös af stungulyfsstofni og 12 lykjur af leysi til inndælingar; 12 sprautur, 24 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@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@med...

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Hvernig á að gefa sjálfum sér PegIntron?

Heilbrigðisstarfsmaður mun kenna þér hvernig þú átt að gefa sjálfri/sjálfulum þér lyfið. Reyndu ekki að gefa sjálfri/sjálfulum þér lyfið ef þú ert ekki viss um að þú áttir þig á aðferðinni og hvers þarf að gæta þegar maður sprautar sig sjálfur. Eftirfarandi leiðbeiningar eru um það hvernig á að gefa sjálfum sér lyfið. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar og fylgdu þeim lið fyrir lið.

Undirbúningur

Hafa skal allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með PegIntron-duftinu
- lykju með leysinum (sæft vatn) til að útbúa PegIntron-stungulyf
- 1 ml sprautu
- langa nál (t.d. 0,8 x 40 mm [21 G 1,5 tommur]) sem á að nota til að sprauta vatninu í hettuglasinu með PegIntron-duftinu
- stutta nál (t.d. 0,3 x 13 mm [30 G 0,5 tommur]) til stungu undir húð
- hreinsipurrku.

Þvo skal hendurnar vandlega.

Blöndun PegIntron-stungulyfsstofns

Fyrir blöndun getur lyfið vírst annaðhvort hvítt, töfluformað þétt efni í heilu lagi eða í molum, eða hvítt duft.

Þegar allur leysirinn er blandaður öllu PegIntron-duftinu mun lausnin vera í réttum styrk til að mæla skammtinn (þ.e.a.s. rétt magn er í 0,5 ml).

Meðan blöndun lyfsins fyrir inndælingu fer fram og þegar skammturinn er mældur og gefinn nýtist ekki örliðið rúmmál. Þess vegna inniheldur hvert hettuglas yfirmagn af leysi og PegIntron-dufti til að tryggja að gefið sé rétt magn í 0,5 ml skammti af PegIntron-stungulyfi, lausn.

- Fjarlægðu hlífðarlokið af PegIntron-hettuglasinu.
- Hreinsaðu yfirborð gúmmítappans sem er á hettuglasinu með hreinsipurrku. Geymdu þurrkuna til að hreinsa húðina á væntanlegum stungustað.
- Taktu sprautuna úr umbúðunum og **snertu ekki sprautuoddinn.**
- Taktu löngu nálina og festu hana vel á sprautuoddinn.
- Fjarlægðu nálarhettuna án þess að snerta nálina og haltu á sprautunni með nálinni á.
- Bankaðu létt efst á lykjunni sem inniheldur leysinn til að tryggja að allur vökvinn sé á botni hennar.
- Brjóttu af efsta hluta lykjunnar sem inniheldur leysinn.
- Settu nálina í lykjunna og dragðu allan leysinn upp í sprautuna.
- Stingdu nálinni í gegnum gúmmítappann á PegIntron-hettuglasinu og beindu henni varlega að hliðum þess án þess að snerta tappann með fingrunum.
- Sprautaðu leysinum **HÆGT** og beindu bununni að innanverðum hliðum hettuglassins. Ekki beina leysinum beint að hvíta kögglinum eða duftinu, eða sprauta honum hratt því að þá myndast fleiri loftbólur. Lausnin getur vírst skýjuð eða freyðandi í nokkrar mínútur. Þetta er alveg eðlilegt og ekkert til að hafa áhyggjur af.
- Hreystu allt innihaldið upp með því að hvirfla PegIntron-hettuglasinu, með nálinni og sprautunni í, með hægum hringhreyfingum.
- Ekki **hrista** hettuglasið heldur hvolfdu því varlega þar til að allt duftið, sem er efst í hettuglasinu, er uppleyst.
- Nú ætti allt innihaldið að vera uppleyst.
- Komdu hettuglasinu fyrir í uppréttri stöðu til að allar loftbólurnar í glasinu leiti upp á yfirborð lausnarinnar. Þegar lausnin hefur staðið og allar loftbólurnar eru komnar upp á yfirborðið, ætti hún að vera tær með örsmáum loftbólum á yfirborðinu. Notaðu lausnina strax. Ef það er ekki hægt má geyma hana í kæli í allt að 24 klukkustundir.

Ráðlagður skammtur af PegIntron mældur

Hvolfdu hettuglasinu og sprautunni með annarri hendinni. Gakktu úr skugga um að nálaroddurinn sé í uppleystu PegIntron-lausninni. Þú hreyfir sprautustimpillinn með hinni hendinni. Togaðu stimpilinn hægt aftur og dragðu rúmlega þann skammt, sem lækurinn ávísaði, upp í sprautuna.

Haltu sprautunni með nálinni í hettuglasinu þannig að hún vísi upp á við. Taktu sprautuna af nálinni sem verður eftir í hettuglasinu án þess að snerta sprautuoddinn. Taktu stuttu nálina og festu hana vel á sprautuoddinn. Fjarlægðu nálarhettuna af sprautunálinni og aðgættu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru í lausninni skaltu draga stimpilinn örliðið út, láta nálina vísa upp og banka létt á sprautuna þar til að loftbólurnar hverfa. Ýttu stimplinum hægt aftur á réttan skammt. Settu nálarhettuna aftur á og leggðu sprautuna frá þér þannig að hún hvíli á flötu yfirborði.

Athugaðu að lausnin á að vera við stofuhita allt að 25°C. Ef lausnin er köld skal hita sprautuna í lófanum. Skoða skal lausnina vandlega fyrir gjöf; hvort litabreytingar hafa átt sér stað (litur lausnarinnar hefur breyst frá því sem var í upphafi) eða hvort agnir eru í henni. Lyfið er nú tilbúið til notkunar.

Inndæling lausnarinnar

Veldu stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva. Þeir eru læri utanverður upphandleggur (ef stungið er í upphandlegg gæti þurft að fá aðstoð) og kviður (sama nafli eða mitti). Ef þú ert óvenjulega grönn/grannur er best að stinga í lærið eða upphandlegginn.

Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Þvoðu og sóttthreinsaðu húðina á stungustað. Bíddu þar til hún þornar. Fjarlægðu nálarhettuna. Taktu um húðfellinguna með annarri hendinni. Haltu á sprautunni með hinni hendinni þíns og þú haldir á blýanti. Stingdu nálinni í húðfellinguna með því að mynda u.þ.b. 45 gráða horn. Eftir að nálin er komin inn áttu að nota höndina, sem hélt í húðfellinguna, til að halda í sprautubolinn. Dragðu stimpilinn aftur með annarri hendinni mjög hægt. Ef blóð kemur í sprautuna hefur nálin stungist í æð. Ekki sprauta lyfinu á þessum stað; dragðu nálina út og endurtaktu örliðið. Sprautaðu lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

Dragðu nálina beint úr húðinni. Þrýstu á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef þurfa þykir. Ekki má nudda stungustaðinn. Ef blæðir má setja umbúðir yfir.

Fargaðu hettuglasinu, lykjunni og öllum einnota hlutum sem þú notaðir. Hentu sprautunni og nálinni á öruggan hátt í lokað ílát.

Lyfið er ekki lengur með märkeðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna
peginterferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um PegIntron og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PegIntron
3. Hvernig nota á PegIntron
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PegIntron
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um PegIntron og við hverju það er notað

Virka efnið í þessu lyfi er prótein sem kallast peginterferon alfa-2b og tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru interferon. Interferon eru myndað af óna markóffi líkamans til að verjast betur sýkingum og alvarlegum sjúkdómum. Lyfinu er sprautað í liðamann til að vinna með ónæmiskerfinu. Þetta lyf er notað við langvinnri lifrabólgu C sem er veirusýking í lifur.

Fullorðnir

Mælt er með samsettri meðferð með þessu lyfi, ríbavírini og boceprevíri við sumum tegundum af langvinnri veirusýkingu af lifrabólgu C (einnig nefnd HCV-sýking) hjá fullorðnum 18 ára og eldri. Hana má nota hjá fullorðnum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir við HCV-sýkingu áður eða hafa notað lyf sem kallast interferon og pegýleruð interferon.

Samsetning þessa lyfs og ríbavírins er ætluð fullorðnum 18 ára og eldri sem hafa ekki áður fengið meðferð með þessum lyfjum. Þar með talið fullorðnir sem eru einnig með klínískt stöðuga HIV-sýkingu. Samsetninguna er einnig hægt að nota hjá fullorðnum sem hafa ekki svarað meðferð með interferoni alfa eða peginterferoni alfa ásamt ríbavírini eða meðferð með interferoni alfa einu sér.

Þú getur með sjúkdóm sem gerir notkun ríbavírins hættulega eða hefur átt í vandræðum með að nota það mun læknirinn líklega ávísa þessu lyfi einu og sér.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Börn og unglíngar:

Þetta lyf er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglíngum sem hafa ekki áður fengið meðhöndlun við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota PegIntron

Ekki má nota PegIntron

Segðu læknum frá því, áður en byrjað er á meðferð, ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- eruð með **ofnæmi** fyrir peginterferoni alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eruð með **ofnæmi** fyrir einhverju interferoni
- hafið átt við alvarlega **hjartasjúkdóma** að stríða
- eruð með **hjartasjúkdóm** sem ekki hefur verið hægt að halda niðri síðastliðna 6 mánuði
- stríðið við alvarleg veikindi sem leiða til mikils slappleika
- eruð með sjálfsnæmislifrarbólgu eða önnur vandamál tengd **ónæmiskerfi**
- eruð á lyfjum sem bæla (veikja) ónæmiskerfið
- eruð með langt genginn **lifrarsjúkdóm**, sem ekki hefur náðst stjórn á (annan en lifrabólgu C)
- eruð með **skjaldkirtilssjúkdóm** sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á með lyfjum
- eruð með **flogaveiki**, sjúkdóm sem veldur krömpum (krampakast eða flog)
- eruð á meðferð með **telbivúdíni** (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron“).

Ekki má nota PegIntron ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, eða barnið sem er í þinni umsjá.

Auk þess **mega** börn og unglingar **ekki nota** þetta lyf ef þau hafa átt við **alvarlegar tauga- eða geðraskanir** að stríða, eins og **alvarlegt þunglyndi** eða **sjálfsvígshugleiðingar**.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðli fyrir **ribavírín** og **boceprevír** áður en þau eru notuð með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram (eins og öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndunarhljóð eða ofsakláði).

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en PegIntron er notað ef þú, eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- hafið átt við **alvarlegar tauga- eða geðraskanir** að stríða eða einhvern tímann **misnotað vímuefni** (t.d. áfengi eða lyf)
Ekki má nota lyfið handa börnum og unglingum sem hafa sögu um alvarlegar geðraskanir (sjá kaflann „Ekki má nota PegIntron“ hér fyrir ofan)
- eruð að fá meðferð við **geðsjúkdómi** eða hafið fengið meðferð við tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. á þurleikatilfinning) eða **sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar** (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“)
- hafið fengið **hjáttatíðni** eða **hjartasjúkdóm**
- eruð með **nýrnasjúkdóm**, lækurinn gæti ávísað minni skammti en venjulegt er og fylgst reglulega með niðurstöðum blóðrannsóknna er varða nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur. Ef lyfið er notað ásamt ribavíríni á lækurinn að fylgjast enn nánar með þér, eða barninu sem er í þinni umsjón með tilliti til fækkunar rauðra blóðkorna
- eruð með **skorpulifur** eða aðra **lifrarsjúkdóma** (aðra en lifrabólgu C)
fáið einkenni sem tengjast **kvefi** eða öðrum öndunarfærasýkingum, svo sem **hita**, **hósta** eða **erfiðleika með öndun**
- eruð með **sykursýki** eða **háan blóðþrýsting**. Lækurinn gæti beðið um augnskoðun hjá þér, eða barninu sem þú annast
- hafið fengið alvarlegan **sjúkdóm sem hefur haft áhrif á öndun** eða **blóðmynd**
- eruð með húðsjúkdóm, **psoriasis** eða **sarklíki**, sem gætu versnað meðan á notkun lyfsins stendur
- ef þú ihugar **þungun** skaltu ræða það við lækni áður en þú byrjar að nota þetta lyf
- hafið fengið **ígrætt líffæri**, annaðhvort nýra eða lifur, því að interferon-meðferð getur aukið hættuna á höfnun. Gættu þess að ræða þetta við lækning
- eruð í meðferð við **HIV-sýkingu** (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron“).
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Athugið: Lesið kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðli með **ribavírini**, áður en það er notað með þessu lyfi.

Tann- og munnvandamál hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með þessu lyfi og ribavírini. Þú gætir fengið **tannholdssjúkdóm** sem gæti valdið tannmissi. Þú gætir fengið **munnþurrk** eða **uppköst**, sem hvort tveggja getur haft skaðleg áhrif á tennur. Það er mikilvægt að bursta tennur vandlega tvisvar á dag, skola munninn eftir uppköst og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni.

Meðan á meðferð stendur geta komið fram **augnsjúkdómar** eða sjónmissir í mjög sjaldgæfum tilfellum. Læknirinn á að framkvæma augnskoðun áður en meðferð er hafin. Ef einhverjar breytingar verða á sjóninni skal hafa samband við lækinn og gangast tafarlaust undir alhliða augnskoðun. Ef þú ert með sjúkdóm sem getur leitt til augnsjúkdóma í framtíðinni (t.d. sykursýki eða háan blóðþrýsting) áttu að fara reglulega í augnskoðun meðan á meðferð stendur. Meðferðin verður stöðvuð ef augnsjúkdómur versnar eða nýr augnsjúkdómur kemur fram.

Meðan á meðferð með PegIntron stendur, gæti læknirinn mælt með meiri vökvaneyslu en þess að koma í veg fyrir lágan blóðþrýsting.

Læknirinn mun senda þig í blóðrannsókn áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur til þess að ganga úr skugga um hvort meðferðin sé örugg og árangursrík.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað sjúklingum yngri en 3 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða PegIntron

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú, eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- notið eða hafið nýlega notað önnur lyf eða vítamín/teðubótarefni, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils
- eruð sýkt bæði af **HIV-veiru** (HIV-jákvæð) og **lifrabólgu C veiru** (HCV) og eruð á meðferð með lyfi (lyfjum) við HIV [núkleósíðhættuáhemli (**NRTI**) og öflugri andretróveirumeðferð (**HAART**: highly active anti retroviral therapy)]. Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til eftirfarandi vísbendinga og einkenna.
- Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með ribavírini og lyfi (lyfjum) gegn HIV veiru getur aukið hættu á niðursýrublóðsýringu, lifrabílu og óeðlilegri blóðmynd: fækkun rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur. Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm, sem fá öfluga andretróveirumeðferð geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni. Því getur viðbótar meðferð með þessu lyfi einu sér eða ásamt ribavírini aukið þessa hættu.
- Ekki er víst hvort ribavírinn, þegar það er gefið ásamt **zídovúdíni** eða **stavúdíni**, breyti verkunarhætti þessara lyfja. Þess vegna þarf að gera blóðrannsókn reglulega til þess að ganga úr skugga um hvort HIV-veirusýkingin sé að versna. Ef sýkingin versnar mun læknirinn ákveða hvort breyta þurfi ribavírinn-meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá samsetta meðferð með þessu lyfi og ribavírini ásamt **zídovúdíni** verið í aukinni hættu á blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Því er notkun zídovúdíns ásamt samsettri meðferð með þessu lyfi og ribavírini ekki ráðlögð.

Athugið: Lesið kaflann „Notkun annarra lyfja“ í fylgiseðlinum með **ribavírini** áður en það er notað með þessu lyfi.

- takið **telbivúdín**. Ef þú tekur **telbivúdín** ásamt þessu lyfi, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggji og/eða fótleggji). Þessi tilvik geta einnig verið alvarlegri. Því mátt þú ekki taka þetta lyf á sama tíma og telbivúdín.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Í rannsóknum á dýrum með fangi hafa interferon stundum valdið fósturláti. Ekki er vitað um áhrif lyfsins á meðgöngu hjá mönnum. Stúlkur eða konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Ríbavírinn getur stórskaðað fóstur. Þess vegna verðið bæði þú og maki þinn að **gera sérstakar varúðarráðstafanir** við ástundun kynlífs ef einhver möguleiki er á getnaði:

- ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri og notar ríbavírinn:

verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ríbavírinni stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.

- ef þú ert **karlmaður** sem notar ríbavírinn:

skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú **notir smokk**. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú eða maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna ættir þú ekki að **brjósta barn á brjósti** meðan á meðferð með lyfinu stendur. Leitið ráða hjá læknum.

Athugið: Lesið kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“ í fylgiseðli með **ríbavírinni** áður en það er notað með þessu lyfi.

Akstur og notkun véla

Stjórnid hvorki tækjum né vélum ef vart verður við þressu, sýju eða ringlun meðan á meðferð með lyfinu stendur.

PegIntron inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur súkrósa. Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum skaltu hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól natríums (23 mg) á hvern 0,7 ml, þ.e.a.s. er nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á PegIntron

Notið lyfið alltaf eins og tæknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins

Læknirinn hefur ákveðið réttan skammt af lyfinu með hliðsjón af líkamsþyngd þinni eða barnsins sem er í barni umsjá. Ef nauðsyn krefur getur verið að skammtinum verði breytt meðan á meðferð stendur.

Lyfið á að gefa undir húð. Það þýðir að lyfinu er sprautað með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum leiðbeint um undirbúning og gjöf lyfsins. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja þessum fylgiseðli (sjá **VIÐAUKA VIÐ FYLGISEÐILINN „Hvernig á að nota PegIntron áfylltan lyfjapenna“**).

Útbúa á skammtinn rétt áður en ætlunin er að gefa hann og nota hann strax. Skoða skal lausnina vel áður en hún er gefin. Lausnin á að vera tær og litlaus. Blönduðu lausnina á ekki að nota ef litabreytingar hafa átt sér stað (litur lausnarinnar hefur breyst frá því sem var í upphafi) eða ef agnir eru í henni. Fargaðu PegIntron áfyllta lyfjapennanum (CLEARCLICK) og afgangslausn eftir að þú hefur sprautað þig sjálf/sjálfur. Fyrir leiðbeiningar um förgun, sjá kafla 5, „Hvernig geyma á PegIntron“.

Lyfið er gefið einu sinni í viku á sama vikudegi. Ef lyfið er gefið á sama tíma dagsins gleymist það síður.

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnar hefur sagt til um. Ekki má nota stærri skammt en ráðlagður er og nota skal lyfið eins lengi og lækningarnar hefur sagt til um.

Lesið og fylgiseðil fyrir ribavírinn og bocephívír áður en samsett meðferð er hafin ef lækningarnar hefur ávísað lyfinu með ribavírini eða ribavírini og bocephívíri.

Notkun hjá fullorðnum – PegIntron í samsettri meðferð

Þegar lyfið er gefið með ribavírinhyllkjum er það venjulega gefið í skammtinum 0,5 mikróg á hvert kíló líkamshyngdar, einu sinni í viku. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gæti skammturinn verið minni en það fer eftir nýrnastarfsemi.

Notkun hjá fullorðnum – PegIntron eitt sér

Yfirleitt þegar lyfið er gefið eitt sér er það gefið í skammtinum 0,5 eða 1 mikróg á hvert kg einu sinni í viku í 6 mánuði til 1 ár. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gætir þú fengið minni skammt eftir því hvernig nýrnastarfsemi er. Lækningarnar mun ákveða rétta skammtinn fyrir þig.

Notkun hjá börnum 3 ára og eldri og unglíngum

PegIntron verður gefið ásamt ribavírini. Skammturinn af PegIntron er ákvarðaður með útreikningi með tilliti til bæði hæðar og þyngdar. Lækningarnar mun ákveða rétta skammtinn fyrir þig, eða barnið sem er í þinni umsjá. Tímalengd meðferðar er allt að eitt ár samkvæmt mati læknisins, fyrir þig eða barnið sem þú hefur umsjón með.

Allir sjúklingar

Ef þú gefur þér lyfið sjálf/sjálfur skalt ganga úr skugga um að ávísaður skammtur komi greinilega fram á umbúðum lyfsins sem þú hefur fengið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú skalt strax hafa samband við lækningarnar eða heilbrigðisstarfsfólk ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með hefur fengið of stóran skammt.

Ef gleymist að nota PegIntron

Taktu/gefðu skammtinn af þessu lyfi um leið og þú manst eftir honum, en einungis ef það er innan 1-2 daga eftir að skammturinn gleymdist. Ef mjög stutt er í næstu lyfjagjöf á ekki að tvöfalda skammt til að geta upp skammtinn sem gleymdist, heldur halda meðferðinni áfram eins og venjulega.

Þekkt er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningum eða lyfjafræðingi eða lækni eða lyfjafræðingi barnsins sem er í þinni umsjá.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir getur þurft að leita læknis ef til þeirra kemur. Þegar lyfið er notað eitt og sér er ólíklegra að sumar af þessum aukaverkunum komi fyrir og sumar hafa aldrei komið fyrir.

Geðrænar truflanir og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir sjúklingar verða þunglyndir þegar þeir nota þetta lyf eitt sér eða samhliða ríðavírini og í einstaka tilfellum hefur fólk fengið hugsanir um að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugleiðingar eða árásargjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsvíg. Leitið bráðrar læknisaðstoðar ef vart verður við þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða breytingar á hegðun. Þú skalt biðja fjölskyldumeðlim eða góðan vin um hjálp til að vera vakandi fyrir einkennum þunglyndis eða breyttri hegðun.

Börnum og unglíngum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá þetta lyf ásamt ríðavírini. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita eftir bráðameðferð ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, verða döpur eða fá löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglíngar):

Í allt að eins árs samsettri meðferð með þessu lyfi ásamt ríðavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglíngar ekki eins mikið og búast mátti við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 147,5 cm árum eftir að meðferð lauk.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi óvenjum aukaverkunum meðan á meðferð stendur:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- öndunarerfiðleikar (m.a. mæði)
- depurð
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu, sundl
- slæmur magaverkur eða magakrampar
- hiti eða kuldaþrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst
- verkir eða bólga í vöðvum (stundum slæmir).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- brjóstverkur, breytingar á hjartslætti
- ringlun
- erfiðleikar með að halda árvekni, loft eða náladofti
- verkur í mjóbaki eða síðum, erfiðleikar með að hafa þvaglát eða þvagteppa
- vandamál með augu, sjón eða heyrn
- slæmur eða sársaukafullur hösti, húð eða slímhimnu
- miklar blóðnasir, blæðing úr tannholdi eða öðrum hluta líkamans.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- vilji til að skaða sjálfan sig
- ofskynjanir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- kramptar (logakast)
- önd eða blóðkekkir í hægðum (eða svartar, tjörulíkar hægðir).

Þú getur ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- vilji til að skaða aðra.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá **hjá fullorðnum** eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- depurð, skapstygð, erfiðleikar við að festa svefn eða ná samfelldum svefni, kvíði eða taugaóstyrkur, einbeitingarerfiðleikar, skapsveiflur
- höfuðverkur, sundl, þreytutilfinning, kuldaþrollur, hiti, flensulík einkenni, veirusýking, þróttleysi
- öndunarerfiðleikar, kokbólga (særindi í hálsi), hósti
- kvíðverkur, uppköst, ógleði, niðurgangur, lystarleysi, þyngdartap, munnþurrkur

- hárlós, kláði, húðþurrkur, útbrot, erting eða roði (í mjög sjaldgæfum tilfellum húðskaði) á stungustað
- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna (sem gerir þig næmari fyrir ýmsum sýkingum)
- lið- og vöðvaverkir, vöðva- og beinverkir.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur sem getur leitt til þess að mar myndist auðveldlega og til skyndilegra blæðinga, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lítið kalsíummagn í blóði
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaóstyrk, hitaþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta), bólgur kirtlar (bólgnir eitlar), þorsti
- breyting á hegðun eða árásgjörn hegðun (beinist stundum að öðrum), æsingur, tanngástverkur, syfja, erfiðleikar með svefn, óvenjulegar draumfarir, áhugaleysi, kyndeyfð, rístruflanir aukin matarlyst, ringlun, handskjálfti, léleg samhæfing, svimi (tilfinning um að hringsnást), dofi, verkur eða náladofi, aukið eða minnkað snertiskyn, vöðvaspenna, verkur í fótum, höndagigt, mígreni, aukin svitamyndun
- augnverkur eða sýking, þokusýn, þurr eða tárvtot augu, breytingar á heyrni eða heyrnarleysi, suð í eyrum
- skútabólga, öndunarfærasýkingar, nefstífla eða nefrennsli, erfiðleikar með tal, blóðnasir, frunsur (herpes simplex), sveppa- eða bakteríusýkingar, eyrnasýking/eyrnaverkur
- meltingartruflanir (magaóþægindi), brjóstsviði, roði eða sár í munni, sviðatilfinning í tungu, roði eða blæðing úr tannholdi, hægðatregða, vindgangur, uppþeigsla, gyllinæð, særindi í tungu, breytt bragðskyn, tannvandamál, mikið vökvatap úr líkamanum (ofþornun), lifrarstækkun
- psoriasis, aukið næmi fyrir sólarljósi, útbrot með upphleypum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, þroti í höndum eða fótum, exem (bólga, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), þrymlabólur, ofsaklói, óeðlileg áferð á hári, naglakvilli, verkur á stungustað
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, vandamál sem varða eggjastokka eða leygöng, verkur í brjóstum, kynlífsvandamál, erting í blóðruhálskirtli, aukin þvaglátshorfi
- brjóstverkur, verkur í hægri eða vinstri rifbeinum, lasleikatilfinning, lágur eða hár blóðþrýstingur, yfirliðstilfinning, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sjálfsvíg, sjálfsvígstímaun, hugsanir um að stofna sjálfum sér í lífshættu, kvíðakast, ranghugmyndir, óskynjanir
- ofnæmisviðbrögð við lyfinu, hjartaáfall, brisbólga, beinverkir, sykursýki
- fífublettir (hvítar útfellingar í sjónu).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- stónbljóðsýring af völdum sykursýki (neyðartilvik vegna uppsöfnunar ketóna í blóði vegna sykursýki sem ekki er undir stjórn)
- flög (krampar), geðhvörf (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings) augnkvillar, m.a. breytingar á sjón, skaði á sjónhimnu, slagæðastífla í sjónhimnu, bólga í sjóntaug, bólga í auga
- hjartabilun, óeðlilegur hjartsláttur, gollurhússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), bólga og hrörnun í vöðvum og úttaugum, nýrnakvilli
- sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu sárum á húð og bólgnum eitlum).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- vanmyndunarblóðleysi, heilaslag, drep í húðþekju/Steven Johnson-heilkenni/regnbogaroðasótt (ýmis misalvarleg útbrot, þar með talið útbrot sem geta valdið dauða og geta verið tengd blóðrum í munni, nefi, augum og slímhúð annars staðar og flögnun húðar á útbrotssvæðum)
- örsjaldan hefur meðvitundarleysi komið fram þegar alfa interferon eru notuð, aðallega hjá öldruðum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hreinn rauðkornabrestur (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum). Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem m.a. getur lýst sér með óvenjulegri þreytu og orkuleysi
- andlitslömum (slappleiki og sig í öðrum helmingi andlitsins), alvarleg ofnæmisviðbrögð eins og ofnæmisbjúgur (ofnæmissjúkdómur í húð sem einkennist af bólgu á afmörkuðum blettum í húð og undirhúð, slímhúð og stundum í innri líffærum), geðhæð (óhóflegur eða óeðlilegur ástand), vökví í kringum hjarta (vökvásöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólgu sjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), litabreytingar á tungu
- hugsanir um að ógna lífi annarra
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum)
- lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með Peglatron hefst.
- endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju)

Fullorðnir sjúklingar, sem eru með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og fá öfluga

andretróveirumeðferð og þetta lyf og ríbavírin til viðbótar, geta verið í aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og óeðlilega blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna sem ráðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallast blóðflögur).

Hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og sem fá öfluga andretróveirumeðferð hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum (ekki taldar upp hér fyrir ofan) í samsettri meðferð með þessu lyfi og ríbavírin-hjúkum (fullorðnir):

- hvítsveppasýking í munni (þruska)
- afbrigðileg fituefnafræðingur
- fækkun CD4 efnifrúma
- lysterleysi
- bakverkur
- lifrabólga
- þrekur í útlím
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **hjá börnum og unglingum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lysterleysi, sundl, höfuðverkur, uppköst, ógleði, magaverkur
- hárlós, húðþurrkur, lið- og vöðvaverkir, roði á stungustað
- skapstyggi, þreyta, lasleikatilfinning, verkir, kuldahrollur, hiti, flensulík einkenni, þróttleysi, minni vaxtarhraði (hæð og þyngd miðað við aldur)
- fækkun rauðra blóðkorna sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sveppasýkingar, kvef, frunsur, kokbólga (særindi í hálsi), skútabólga, sýkingar í eyrum, hósti, verkur í hálsi, kuldatilfinning, augnverkur
- fækkun blóðstorkufrumna, sem nefnast blóðflögur, sem getur leitt til þess að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, bólgur kirtlar (bólgnir eitlar), óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna varðandi skjaldkirtil, minnkuð starfsemi skjaldkirtils sem getur valdið þreytutilfinningu, þunglyndi, auknu næmi fyrir kulda og öðrum einkennum
- sjálfskaðahugleiðingar eða – tilraunir, árásargjörn hegðun, æsingur, reiði, skapbreytingar, taugaóstyrkur eða eirðarleysi, þunglyndi, kvíði, erfiðleikar með að festa svefn eða ná samfelldum svefni, tilfinningalegt ójafnvægi, lítil svefngæði, syfja, skert athygli,
- breytt bragðskyn, niðurgangur, magaóþægindi, verkur í munni
- yfirlið, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur, andlitsroði, blóðnasir
- sár í munni, flagnaðar varir og sprungur í munnvikum, útbrot, roði í húð, kláði, exem (bólga roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), þrymlabólur
- bakverkur, vöðva- og beinverkir, verkir í útlimum, þurrkur, verkur, útbrot, erting og kláði á stungustað.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sársauki eða erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát, of mikið prótein í þvagi, sársaukafullar tíðablæðingar
- kláði við endaparm (njálgur eða iðraþráðormur), bólga í slímhúð nasa og þarma, bólgid tannhold, lifrarstækkun
- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martröð, skjálfti, skert smertiskyn, dofi eða náladofi, verkur sem leiðir eftir einni eða fleiri taugum, svefnhöfgr
- blæðing í slímhimnu innan á augnloki, kláði í augum, augnverkur, þokusýn, ljósfærni
- lágur blóðþrýstingur, fölvi, óþægindi í nefi, nefrenslisþvesandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar, brjóstverkur eða óþægindi
- roði, bólga, verkur í húð, ristill, aukið næmi húðar fyrir sólarljósi, útbrot með upphleyptum sárum, mislitun húðar, flögnun húðar, vöðvastytting, vöðvakippir, verkur í andliti, marblettir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Áminning fyrir fullorðna sjúklinga sem er ávísað samsettri meðferð með þessu lyfi, ásamt bocephreviri og ribavírini: Vinsamlegast lesið kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“ í fylgiseðlum.

5. Hvernig geyma á PegIntron

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP/Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Nota verður lausnina (lausnina sem útbúin var með því að blanda duftinu og vökvanum í áfyllta pennisnum) strax eða innan 24 klukkustunda ef hún er geymd í kæli (2°C-8°C).

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg litabreyting er á duftinu sem á að vera hvítt.

Blönduð lausnin á að vera tær og litlaus. Hana á ekki að nota ef litabreyting eða agnir eru til staðar. Eftir að búið er að gefa skammtinn skal farga PegIntron áfylltum penna (CLEARCLICK) og allri afgangslausn sem hann inniheldur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

PegIntron inniheldur

- Virka innihaldsefnið er peginterferon alfa-2b.

PegIntron 50 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni inniheldur 50 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina
Hver áfylltur penni inniheldur 50 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 80 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni inniheldur 80 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina
Hver áfylltur penni inniheldur 80 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 100 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni inniheldur 100 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina
Hver áfylltur penni inniheldur 100 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 120 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni inniheldur 120 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina
Hver áfylltur penni inniheldur 120 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

PegIntron 150 míkróg stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni inniheldur 150 míkróg peginterferon alfa-2b mældu á grundvelli próteina.
Hver áfylltur penni inniheldur 150 míkróg/0,5 ml lausn þegar lyfið hefur verið leyst upp samkvæmt leiðbeiningum.

- Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn (dur): Vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, súkrósi og pólysorbat 80.

Leysir: Vatnfrítt stungulyf.

Lýsing á útliti PegIntron og pakkningastærðir

Þetta lyf er stungulyfsstofn og leysir (vökvi), lausn í áfylltum lyfjapenna (CLEARCLICK).

Þæðir hvíla duftið og tæri og litlausir leysirinn eru í tveggja hólfa glerrörlykju, sameinað í áfylltan lyfjapenna.

PegIntron er fáanlegt í eftirtöldum pakkningastærðum:

- 1 áfylltur lyfjapenni sem inniheldur stungulyfsstofn; 1 nál („nál sem þrýst er á pennann“), 2 hreinsipurrkur
- 4 áfylltir lyfjapennar sem innihalda stungulyfsstofn; 4 nálar („nál sem þrýst er á pennann“), 8 hreinsipurrkur
- 12 áfylltir lyfjapennar sem innihalda stungulyfsstofn; 12 nálar („nál sem þrýst er á pennann“), 24 hreinsipurrkur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@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@med...

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI VIÐ FYLGISEDIL

Hvernig á að nota PegIntron áfylltan lyfjapenna

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig þú átt að sprauta þig með áfyllta lyfjapennanum.

Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega og fylgdu þeim þrep fyrir þrep. Heilbrigðisstarfsmaður mun sýna þér hvernig þú átt að gefa sjálfri/sjálfum þér lyfið. Reyndu ekki að gefa þér lyfið fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að nota áfyllta lyfjapennann. Hver áfylltur lyfjapenni er einnota.

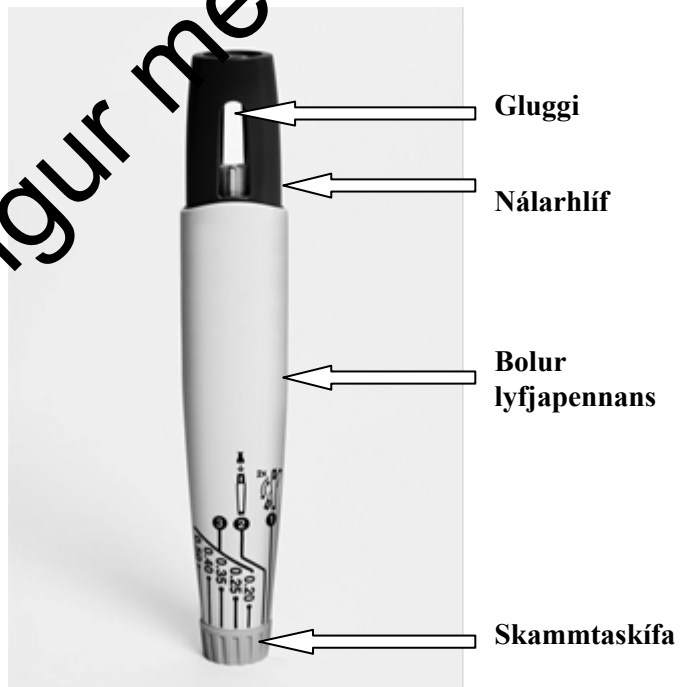
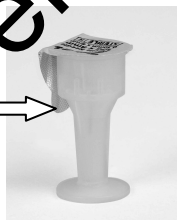
Undirbúningur

- Finndu þér bjart, hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borðplötu.
- Taktu áfyllta lyfjapennann úr kæliskápnunum. Athugaðu dagsetninguna sem er prentuð á öskjuna á eftir EXP/Fyrnist til þess að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetninguna. Notaðu ekki lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- Taktu áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.
- Leggðu áfyllta lyfjapennann á slétt og hreint yfirborð og bíddu þar til að hann nær stöðunni (en ekki hærri hita en 25°C). Þetta getur tekið allt að 20 mínútur.
- Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni. Mikilvægt er að halda vinnusvæði, höndum og stungustað hreinum til þess að draga úr sýkingarhættu.

Þú þarft að nota eftirfarandi hluti sem eru í pakkingunni:

- Áfylltan lyfjapenna (CLEARCLICK)
- nál („nál sem þrýst er á pennann“)
- 2 sprittþurrkur

Nál („nál sem þrýst er á pennann“)



1. Blöndun lyfsins

- Haltu áfyllta pennanum í uppréttri stöðu þannig að skammtaskífan vísi niður.
- Snúðu skammtaskífunni á töluna 1 (sjá mynd 1). Þú gætir heyrt „smell“.



Mynd 1

- EKKI HRISTA LYFJAPENNANN TIL AÐ BLANDA LYFIÐ. Snúðu áfyllta lyfjapennanum varlega upp og niður tvisvar sinnum til að blanda lyfið (sjá mynd 2).



Mynd 2

- Horfðu í gluggann. Lausnin á að vera tær og litlaus fyrir notkun. Einhverjar loftbólur kunna að vera til staðar, en það er eðlilegt. Ekki nota lausnina ef hún er mislit eða ef hún inniheldur agnir.

2. Nálinni komið fyrir

- Snúðu skammtaskífunni á töluna 2 (sjá mynd 3). Þú gætir heyrt „smell“.



Mynd 3

Snúðu endann á áfyllta lyfjapennanum, þar sem setja á nálina, með sprittþurrku (sjá mynd 4).



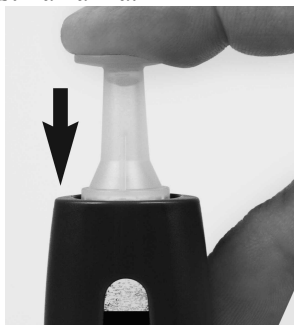
Mynd 4

- Fjarlægðu gula pappírinn af nálarhulstrinu áður en þú festir nálina á áfyllta lyfjapennann (sjá mynd 5).



Mynd 5

- Haltu áfyllta lyfjapennanum í uppréttri stöðu og þrýstu nálinni þétt og beint niður (sjá mynd 6). Þú gætir heyrt dauft hljóð þegar þú þrýstir á nálina.



Mynd 6

- Fjarlægðu nálarhulstrið. Þú gætir séð vökva drjúpa af nálinni (sjá mynd 7). Það er eðlilegt.



Mynd 7

3. Skammtur stilltur

- Snúðu skammtaskífunni á **skammtinn sem þú átt að nota** (sjá mynd 8). Þú gætir heyrt smelli þegar þú snýrð skífunni. Athugið: Nálarhlífín SMELLUR sjálfkrafa fram þegar þú snýrð skammtaskífunni (sjá mynd 9). Þú getur snúið skífunni fram og til baka á hvaða skammt sem er, áður en þú gefur þér inndælinguna.



Mynd 8



Mynd 9

Nú ert þú tilbúin/-n til að hefja inndælinguna

- Veldu stað á maganum (kviðnum) eða lærinu til inndælingarinnar. Forðastu naflann og mittið. Ef þú ert mjög grónn/grannur skaltu eingöngu nota læri til inndælingar. Þú ættir að skipta um

stungustað í hvert sinn sem þú gefur þér inndælingu. Ekki gefa þér PegIntron inndælingu á svæði þar sem erting er í húðinni, roði, mar, sýking, ör, slit eða ójöfnur.

- Hreinsaðu stungustaðinn með nýrri sprittþurrku. Láttu húðina þorna.
 - Klíptu saman húðfellingu á svæðinu sem þú hreinsaðir fyrir inndælinguna.
 - Þrýstu áfyllta pennanum á húðina eins og sýnt er á mynd 10. Nálarhlífin rennur sjálfkrafa til baka til þess að nálin geti dælt inn lyfinu.
 - **Haltu áfyllta lyfjapennanum á húðinni í 15 sekúndur.** Athugið: Smellir heyrast í áfyllta lyfjapennanum í allt að 10 sekúndur – en það fer eftir skammtinum. Fimm sekúndur til viðbótar tryggja að þú fáið allan skammtinn.
- Athugið: Þegar áfyllti lyfjapenninn er tekinn af húðinni, rennur nálarhlífin fram og læsist.



Mynd 10: Inndæling í læri

Förgun inndælingarbúnaðarins

Áfyllti lyfjapenninn, nálin og allt sem notað er við inndælinguna er einnota og því skal farga eftir inndælinguna. Fargið notaða áfyllta lyfjapennanum á öruggan hátt í lokuðu ílát. Fáðu viðeigandi ílát hjá heilbrigðisstarfsmanni eða í apóteki.