

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Klar och färglös spädningsvätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna (trippelbehandling)

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

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

Vuxna (dubbelbehandling och monoterapi)

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

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

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

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

Pediatrisk population (dubbelbehandling)

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Kombinationsbehandling med ViraferonPeg (dubbel- eller trippelbehandling)

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

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

Vuxna - dosering

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

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

Tabell 1 Dosering vid kombinationsbehandling*

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

a: 2 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 3 kväll

c: 3 morgon, 3 kväll

d: 3 morgon, 4 kväll

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

Vuxna - Behandlingsduration - Tidigare obehandlade patienter

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

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

- Genotyp 1:
 - För patienter hos vilka man inte kan påvisa HCV-RNA vecka 12 ska behandlingen fortsätta i ytterligare nio månader (dvs. totalt 48 veckor).
 - Patienter med påvisbart HCV-RNA, men vars minskning är ≥ 2 log från baseline behandlingsvecka 12, ska utvärderas igen vecka 24 och om HCV-RNA inte kan påvisas ska de fortsätta med full behandling (dvs. totalt 48 veckor). Om HCV-RNA däremot fortfarande är påvisbart vecka 24 ska man överväga att avbryta behandlingen.
 - I gruppen patienter med genotyp 1-infektion och låg virusmängd ($< 600\,000$ IE/ml) som är HCV-RNA-negativa behandlingsvecka 4 och som förblir HCV-RNA-negativa vecka 24 ska behandlingen antingen avbrytas efter denna 24-veckorsbehandling eller fortsätta i ytterligare 24 veckor (dvs. en behandlingsperiod på totalt 48 veckor). En behandlingsperiod på totalt 24 veckor kan emellertid vara förknippad med en större risk för återfall jämfört med en behandlingsperiod på 48 veckor (se avsnitt 5.1).
- Genotyp 2 eller 3: Det rekommenderas att alla patienter behandlas med dubbelbehandling i 24 veckor med undantag för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, som ska erhålla 48 veckors behandling.
- Genotyp 4: I allmänhet anses patienter som är infekterade med genotyp 4 svårare att behandla och begränsade studiedata (n=66) tyder på att en behandlingsduration med dubbelbehandling som för genotyp 1 är lämplig.

Vuxna - Behandlingsduration - samtidig HCV-/hivinfektion

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

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

Vuxna - Behandlingsduration - förnyad behandling

Trippelbehandling: Se produktresumén för boceprevir.

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

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

Pediatrik population (endast dubbelbehandling) - Dosering

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

Pediatrisk population (endast dubbelbehandling) - Behandlingsduration

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

ViraferonPeg monoterapi - Vuxna

Dosering

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

Tabell 2 Dosering vid monoterapi

Kroppsvikt (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Administrera en gång i veckan (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

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

Behandlingsduration

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

Dosjustering hos alla patienter (monoterapi och kombinationsbehandling)

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

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

Riktlinjer för dosreduktion vid kombinationsbehandling

Tabell 2a Riktlinjer för dosjustering vid kombinationsbehandling baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera endast den dagliga ribavirindosen (se anm. 1) om:	Reducera endast ViraferonPeg-dosen (se anm. 2) om:	Avbryt kombinationsbehandlingen om:
Hemoglobin	≥8,5 g/dl, och < 10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Vuxna: Hemoglobin hos patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen Barn och ungdomar: ej tillämpligt	≥2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4 veckors period vid behandling (permanent dosreduktion)		<12 g/dl efter 4 veckors dosreduktion
Leukocyter	-	≥1,0 x 10 ⁹ /l, och <1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	≥0,5 x 10 ⁹ /l, och <0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyter	-	≥25 x 10 ⁹ /l, och <50 x 10 ⁹ /l (vuxna) <70 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar)	<25 x 10 ⁹ /l (vuxna) <50 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar)
Bilirubin - direkt	-	-	2,5 x ÖNG*
Bilirubin - indirekt	>5 mg/dl	-	>4 mg/dl (i >4 veckor)
Serum-kreatinin	-	-	>2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Avbryt behandlingen med ribavirin om CrCl <50 ml/minut
	-	-	2 x utgångsvärdet och >10 x ÖNG*

Alaninaminotransferas (ALAT)			2 x utgångsvärdet och >10 x ÖNG*
eller			
Aspartataminotransferas (ASAT)			

* Övre normalgräns

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

Hos barn och ungdomar görs en första dosreduktion av ribavirin till 12 mg/kg/dag, andra dosreduktionen av ribavirin till 8 mg/kg/dag.

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

Hos barn och ungdomar görs första dosreduktionen av ViraferonPeg till 40 µg/m²/vecka, andra dosreduktionen av ViraferonPeg är till 20 µg/m²/vecka.

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

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

Första dosreduktion till ViraferonPeg 1 µg/kg				Andra dosreduktion till ViraferonPeg 0,5 µg/kg			
Kroppsvikt (kg)	ViraferonPeg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (ml)	Kroppsvikt (kg)	ViraferonPeg styrka (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0,25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Riktlinjer för dosreduktion vid monoterapi med ViraferonPeg hos vuxna patienter

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

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

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

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

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

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

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

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

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

Kroppsvikt (kg)	Styrka av ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Mängd ViraferonPeg som ska ges (µg)	Volym ViraferonPeg som ska ges (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minsta uttagbara volym från pennan är 0,2 ml.

* Måste använda injektionsflaska.

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Monoterapi

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

Kombinationsbehandling

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥65 år)

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Pediatrisk population

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

Kombinationsbehandling

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

4.4 Varningar och försiktighet

Psyksiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)

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

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd

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

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

Patienter med missbruk

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

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar)

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

Bedömning från fall till fall av nytta/risk hos barn

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

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

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

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

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

Akut överkänslighet

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

Kardiovaskulära systemet

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

Leversvikt

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

Feber

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

Hydrering

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

Lungförändringar

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

Autoimmun sjukdom

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

Ögonförändringar

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

Sköldkörtelförändringar

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

Metabola rubbningar

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

Samtidig HCV-/hivinfektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis

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

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

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion som kan vara förenade med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin.

Patienter med samtidig infektion som erhåller både antiretroviralbehandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Hos patienter som utvecklar leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

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

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

Patienter med låga CD4-antal

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

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

Samtidig HCV/HBV-infektion

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

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

Dentala och parodontala tillstånd

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

Organtransplanterade patienter

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

Övrigt

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

Laboratorietester

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

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

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

Monoterapi som långsiktig underhållsbehandling

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

Viktig information om några av hjälpämnen i ViraferonPeg

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,7 ml, dvs. näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Telbivudin

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

Metadon

Hos patienter med kronisk hepatit C, som stått på fast underhållsdos med metadon och tidigare inte har behandlats med peginterferon alfa-2b, ökade AUC för R-metadon med omkring 15% (95% KI för AUC

estimerad kvot 103 – 128%) när man behandlade med ViraferonPeg 1,5 µg/kg/vecka subkutant i 4 veckor. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd, men patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på ökad sedativ effekt såväl som andningsdepression. Framförallt för patienter, vilka står på en hög dos metadon, ska risken för QTc-förlängning beaktas.

Effekt av peginterferon alfa-2b på samtidigt administrerade läkemedel

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

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

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

(CYP3A4-substrat)	(4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	(0,91, 1,25)	(0,94, 1,33)
	1 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Friska personer (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mikrog/kg/vecka (2 veckor)	Friska personer (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapson (N-acetyltransferas-substrat)	1,5 mikrog/kg/vecka (4 veckor)	Personer med kronisk hepatit C (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Beräknat från urindata samlat under ett 48-timmarsintervall

Beräknat från urindata samlat under ett 24-timmarsintervall

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

Läkemedel	Tecken, symtom och behandling	Mekanism och riskfaktorer
Teofyllin	Samtidig administrering av teofyllin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av teofyllin. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av teofyllin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för teofyllin bör användas som stöd vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	Metabolism av teofyllin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP1A2.
Tioridazin	Samtidig administrering av tioridazin med produkten (ViraferonPeg) kan öka blodkoncentrationen av tioridazin. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering med tioridazin och produkten (ViraferonPeg). Bipacksedel för tioridazin bör användas som stöd vid samtidig administrering med produkten (ViraferonPeg).	Metabolism av tioridazin undertrycks av produktens (ViraferonPeg) hämmande verkan på CYP2D6.
Teofyllin, Antipyrin, Warfarin	Förhöjda blodkoncentrationer av dessa läkemedel har rapporterats när de administreras i kombination med andra interferonpreparat och försiktighet bör därför vidtas.	Metabolism av andra läkemedel i levern kan komma att undertryckas.
Zidovudin	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan suppressiv effekt på benmärgsfunktionen förstärkas och	Verkningsmekanismen är okänd, men det anses att båda läkemedlen har benmärgsdepressiva effekter.

	förrädd reduktion av blodkroppar, såsom minskat antal vita blodkroppar, kan förekomma.	
Immunsuppressiv behandling	Vid administrering i kombination med andra interferonpreparat kan effekten av immunsuppressiv behandling försvagas hos transplanterade (njure, benmärg, etc.) patienter.	Avstötningsreaktioner av transplanterat anses kunna induceras.

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

Samtidig HCV-/hivinfektion

Nukleosidanaloger

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Kombinationsbehandling med ribavirin

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

Graviditet

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

Risken för människa är okänd.

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

Kombinationsbehandling med ribavirin

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vuxna

Trippelbehandling

Se produktresumén för boceprevir.

Dubbelbehandling och monoterapi

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion*, faryngit*
Vanliga:	

	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, övre luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit
Mindre vanliga:	Reaktion på injektionsstället, nedre luftvägsinfektion
Ingen känd frekvens:	Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocytaplasi
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos
Ingen känd frekvens:	Akuta överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, anafylaxi och anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura, systemisk lupus erythematosus
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyroidism, hypertyroidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hypokalcemi, hyperurikemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi
Sällsynta:	Diabetisk ketoacidosis
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, oro*, emotionell labilitet*, nedsatt koncentrationsförmåga, insomni
Vanliga:	Aggression, agitation, ilska, humörförändringar, onormalt beteende, nervositet, sömnproblem, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Själv mord, självmordsförsök, självmordstankar, psykos, hallucinationer, panikattack
Sällsynta:	Bipolära sjukdomar
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord, maniska tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, förvirring, neuralgi, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, uppmärksamhetsstörningar, tremor, dysgeusi
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper

Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, encefalopati
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförslamning, mononeuropatier
Ögon	
Vanliga:	Synrubbningar, dimsyn, fotofobi, konjunktivit, ögonirritation, tårkörtelrubbning, ögonsmärta, torra ögon
Mindre vanliga:	Bomullsexsudat
Sällsynta:	Förlust av synskärpa eller av synfält, retinalblödning, retinopati, ocklusion av retinalartär, ocklusion av retinalven, optisk neurit, papillödem, makulaödem
Ingen känd frekvens:	Serös retinalavlossning
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Hörselnedsättning/-förlust, tinnitus, vertigo
Mindre vanliga:	Öronsmärta
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer, takykardi
Mindre vanliga:	Myokardinfarkt
Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt, kardiomyopati, arytmier, perikardit
Mycket sällsynta:	Hjärtischemi
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, vallningar
Sällsynta:	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné*, hosta*
Vanliga:	Dysfoni, näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
Ingen känd frekvens:	Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni [#]
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar*, illamående, buksmärta, diarré, muntorrhet*
Vanliga:	Dyspepsi, gastroesofagal reflux, stomatit, munsår, glossodynier, blödande tandkött, förstoppning, flatulens, hemorrojder, keilit, utspänd buk, gingivit, glossit, tandproblem
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit
Ingen känd frekvens:	Pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Hyperbilirubinemi, hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	

Mycket vanliga:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*
Vanliga:	Psoriasis, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, dermatit, erytematösa utslag, eksem, nattliga svettningar, hyperhidros, akne, furunkulos, erytem, urtikaria, onormal hårstruktur, nagelbesvär
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys, myosit, reumatoid artrit
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Frekvent urinering, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Amenorré, smärta i bröstet, menorrhagi, menstruationsrubbingar, ovarialrubbingar, vaginala besvär, sexuell dysfunktion, prostatit, erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Reaktion vid injektionsstället*, inflammation vid injektionsstället, trötthet, asteni, irritabilitet, frossa, feber, influensaliknande symtom, smärta
Vanliga:	Smärta i bröstkorgen, obehagskänsla i bröstkorgen, smärta vid injektionsstället, sjukdomskänsla, ansiktsödem, perifert ödem, känner sig onormal, törst
Sällsynta:	Nekros vid injektionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktminskning

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar hos vuxna

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

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

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

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

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

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

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Mitokondriell toxicitet

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

Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

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

Minskning av CD4-lymfocyter

Behandling med ViraferonPeg i kombination med ribavirin åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+-celler inom de första 4 veckorna utan minskning av CD4+-celler i procent. Minskningen av antalet CD4+-celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytande av behandling.

Användning av ViraferonPeg i kombination med ribavirin visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hiv-viremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N=25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion och med antal CD4+-celler <200/μl (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

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

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

Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar	
Mindre vanliga:	Kontusion

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

Beskrivning av utvalda biverkningar hos barn och ungdomar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet - Vuxna

Trippelbehandling med ViraferonPeg, ribavirin och boceprevir

Se produktresumén för boceprevir.

Monoterapi med ViraferonPeg och dubbelbehandling med ViraferonPeg och ribavirin

Tidigare obehandlade patienter

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

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

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

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

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

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

Tabell 8 Bestående virologiskt behandlingssvar (% HCV negativa patienter)

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 mikrogram/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 mikrogram/kg

P 0,5 ViraferonPeg 0,5 mikrogram/kg

I Interferon alfa-2b 3 MIE

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

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

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

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

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

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

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

	>10,6	71%	52%	45%
Genotyp 1 >600 000 IE/ml	Alla	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%
	>10,6	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Alla	82%	80%	79%
	≤10,6	79%	73%	50%
	>10,6	88%	80%	80%

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(89/97). Det höga bestående behandlingssvaret i denna undergrupp av patienter identifierades i en interimanalys (n=49) och är prospektivt bekräftad (n=48).

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

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

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

Behandlingsgrupp	% (antal) patienter		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Svar vid slutet av behandlingen	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Bestående virologiskt svar	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Bestående virologiskt svar hos patienter med ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

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

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

	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlingsvecka	Inget bestående svar	Negativt förutsägbart värde	Svar behandlingsvecka	Bestående svar	Positivt förutsägbart värde
Genotyp 1*						
Vecka 4*** (n=950)						
HCV-RNA-negativ	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA-negativ eller ≥1 logs minskning i virusmängd	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Vecka 12*** (n=915)						
HCV-RNA-negativ	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA-negativ eller ≥2 logs minskning i virusmängd	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Vecka 12 (n=215)						
HCV-RNA-negativ eller ≥2 logs minskning i virusmängd	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotyp 1 får 48 veckors behandling

** Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

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

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

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

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

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

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

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde ^a	ViraferonPeg (100 eller 150 ^c µg/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 - 1 200 mg) ^d	p-värde ^b
Alla	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730
<p>MIE = miljoner internationella enheter. a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi-square test. b: p-värde baserat på chi-square test. c: patienter <75 kg erhöll ViraferonPeg 100 µg/vecka och patienter ≥75 kg erhöll ViraferonPeg 150 µg/vecka. d: ribavirindosen var 800 mg för patienter <60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter >75 kg.</p> <p>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.</p>						

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

Förnyad behandling med ViraferonPeg/ribavirin efter tidigare behandlingssvikt

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

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

Tabell 14 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt

	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall
Alla patienter	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Tidigare behandlingssvar					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2, 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7, 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotyp					
1	30,2	51,3	23,0	42,6	14,6

	(343/1 135)	(176/343) 44,4, 58,3	(162/704)	(69/162) 32,6, 52,6	(270/1 846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR fibros score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 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
Baseline virusmängd					
Hög virusmängd (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Låg virusmängd (≤600 000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

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

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

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

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

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

Långtidsdata avseende effekt - vuxna

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

Klinisk effekt och säkerhet – pediatrik population

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

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

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

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.
b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal patienter med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.
c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (<600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd (≥600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Långtidseffekt –pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

ViraferonPeg är ett välkaraktäriserat polyetylenglykolmodifierat ("pegylet") derivat av interferon alfa-2b och består främst av monopegyletade species. Halveringstiden i plasma för ViraferonPeg är förlängd jämfört

med icke-pegylerat interferon alfa-2b. ViraferonPeg kan depegyleras till fritt interferon alfa-2b. Den biologiska aktiviteten hos den pegylerade isomeren är kvalitativt jämförbar men svagare än hos fritt interferon alfa-2b.

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥65 år)

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av ViraferonPeg och ribavirin (kapslar och oral lösning) till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{vecka}$, ViraferonPeg anpassad efter kroppsytta, förutsägs den beräknade

logaritmerade exponeringskvoten under doseringsintervallen vara 58% (90% KI: 141 - 177%) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 µg/kg/vecka.

Interferonneutraliserande faktorer

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

Överföring till sädesvätska

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ViraferonPeg

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

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

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

ViraferonPeg och ribavirin

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Vattenfritt dinatriumfosfat

Natriumdivätefosfatdihydrat

Sackaros

Polysorbat 80

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Före beredning

3 år.

Efter beredning

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

ViraferonPeg tillhandahålls som:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska ska beredas med 0,7 ml vatten för injektionsvätskor för att upp till 0,5 ml lösning ska kunna administreras. En liten volym förloras vid beredningen av ViraferonPeg för injektion när dosen mäts

upp och injiceras. Därför innehåller varje injektionsflaska ett överskott av vätska och ViraferonPeg pulver för att säkerställa leveransen av den angivna dosen i 0,5 ml ViraferonPeg injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen har en koncentration av 50 mikrogram/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

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

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViraferonPeg 50 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 80 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 100 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

ViraferonPeg 120 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

EU/1/00/132/016
EU/1/00/132/017
EU/1/00/132/018
EU/1/00/132/019
EU/1/00/132/020
EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 29 maj 2000

Förnyat godkännande: 29 maj 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28 september 2018

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