



# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PegIntron® 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

PegIntron® 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

PegIntron® 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

PegIntron® 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

PegIntron® 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 50 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 50 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b\* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).

\* rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli*-Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b-Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder Fertigpen PegIntron enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.

Klares und farbloses Lösungsmittel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)

PegIntron ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie PegIntron in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)

PegIntron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

PegIntron in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser – siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich PegIntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)

PegIntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten

mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

PegIntron ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

***PegIntron-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)***

***Duale Therapie (PegIntron mit Ribavirin):*** angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

***3-fach-Kombinationstherapie (PegIntron mit Ribavirin und Boceprevir):*** angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

**Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung**

PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg PegIntron, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** auf Seite 2 aufgeführt, der entsprechenden PegIntron Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

**Erwachsene – Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten**

***3-fach-Kombinationstherapie:*** Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

***Duale Therapie:*** Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen: Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch einen nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### • Genotyp 1:

- Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
- Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert  $\geq 2$  log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
- In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast ( $< 600.000$  I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie\*

Körpergewicht (kg)	PegIntron		Ribavirin-Kapseln	
	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin-Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40–50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51–64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65–75	100	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
76–80	120	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
81–85	120	0,5	1.200	6 <sup>c</sup>
86–105	150	0,5	1.200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1.400	7 <sup>d</sup>

a: 2 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 3 abends

c: 3 morgens, 3 abends

d: 3 morgens, 4 abends

\* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d. h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

- Genotyp 2 oder 3:  
Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:  
Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n = 66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

## Erwachsene – Dauer der Behandlung – HCV/HIV-Co-Infektion

**Duale Therapie:** Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion: Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

## Erwachsene – Dauer der Behandlung – Re-Therapie

**3-fach-Kombinationstherapie:** Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

**Duale Therapie:** Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen: Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

## Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Zu verabreichende Dosierung

Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von PegIntron nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m<sup>2</sup>/Woche PegIntron subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

## Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Dauer der Behandlung

- Genotyp 1:  
Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeit-

ansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log<sub>10</sub> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

- Genotyp 2 oder 3:  
Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:  
In der klinischen Studie mit PegIntron/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die PegIntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log<sub>10</sub> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

## PegIntron Monotherapie – Erwachsene Zu verabreichende Dosierung

In der Monotherapie beträgt das PegIntron Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von PegIntron beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** auf Seite 3 gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumen Anpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die PegIntron Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

## Dauer der Behandlung

Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d. h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z. B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

## Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der PegIntron Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von PegIntron und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit PegIntron und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von PegIntron und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.



# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

**Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie**

Körpergewicht (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (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

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

\*\* Für Patienten > 120 kg sollte die PegIntron Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von PegIntron erfordern.

## Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Siehe **Tabelle 2a**

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von PegIntron entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** auf Seite 4 ge-

zeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/Woche auf 40 µg/m<sup>2</sup>/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m<sup>2</sup>/Woche, reduziert wird.

## Richtlinien für die Dosisreduktion der PegIntron Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine PegIntron Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** auf Seite 4 wiedergegeben.

Bei erwachsenen Patienten, die eine PegIntron Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** auf Seite 4 gezeigt wird.

Bei erwachsenen Patienten, die eine PegIntron Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** auf Seite 4 gezeigt wird.

## Besondere Patientengruppen

### Nierenfunktionsstörungen

#### Monotherapie

PegIntron sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von PegIntron um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

**Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern**

Laborwerte	Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:	Nur die PegIntron Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	–	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	–	≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l und < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Neutrophile Granulozyten	–	≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l und < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozyten	–	≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l und < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (Erwachsene) ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l und < 70 x 10 <sup>9</sup> /l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l (Erwachsene) < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	–	–	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	–	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	–	–	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	–	–	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl < 50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)	–	–	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

\* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig, ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend.

Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die PegIntron Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig, ist eine zweite PegIntron Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter PegIntron Monotherapie: Für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der PegIntron Monotherapie beachten. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von PegIntron in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m<sup>2</sup>/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m<sup>2</sup>/Woche zu senken.

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



Tabelle 2b PegIntron Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste PegIntron Dosisreduktion auf 1 µg/kg				Zweite PegIntron Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg			
Körpergewicht (kg)	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Zu applizierende PegIntron Menge (µg)	Zu applizierendes PegIntron Volumen (ml)	Körpergewicht (kg)	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Zu applizierende PegIntron Menge (µg)	Zu applizierendes PegIntron Volumen (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

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die PegIntron Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	PegIntron auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:	PegIntron absetzen, wenn:
Neutrophilenzahl	$\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Thrombozytenzahl	$\geq 25 \times 10^9/l$ und $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Tabelle 3b Reduzierte PegIntron Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Zu applizierende PegIntron Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an PegIntron (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

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

\*\* Für Patienten > 120 kg sollte die PegIntron Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von PegIntron erfordern.

Tabelle 3c Reduzierte PegIntron Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	PegIntron Stärke (µg/0,5 ml)	Zu applizierende PegIntron Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an PegIntron (ml)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,2
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

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

\*\* Für Patienten > 120 kg sollte die PegIntron Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von PegIntron erfordern.

(Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von PegIntron um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von PegIntron bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit PegIntron abgebrochen werden.

### Kombinationstherapie

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

### Leberfunktionsstörungen

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der PegIntron Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf PegIntron bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von PegIntron. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von PegIntron behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der PegIntron Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann PegIntron in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

### Art der Anwendung

PegIntron ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich PegIntron selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und, falls notwendig, eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;





# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabiler oder nicht beherrschter Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von  $\geq 6$ ;
- Kombination von PegIntron mit Telbivudin.

## Kinder und Jugendliche:

- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

## Kombinationstherapie:

Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn PegIntron im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer PegIntron Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit PegIntron abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

### Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird,

sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von PegIntron bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z. B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

### Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa-Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa-Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

### Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergröße und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

### Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachs-

tumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d. h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein.

Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

### Akute Überempfindlichkeitsreaktionen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit PegIntron auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

### Kardiovaskuläres System

Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine PegIntron Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der PegIntron Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



## Leberversagen

Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch PegIntron erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit PegIntron bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhatischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

## Pyrexie

Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

## Hydratation

Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine PegIntron Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitserersatz kann notwendig sein.

## Lungenveränderungen

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

## Autoimmunerkrankung

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8). Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada(VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Veränderungen am Auge

In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit

alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der PegIntron Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der PegIntron Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

## Schilddrüsenveränderungen

Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit PegIntron/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon(TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer PegIntron Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit PegIntron unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z.B. TSH).

## Metabolische Störungen

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

## HCV/HIV-Co-Infektion

### **Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose**

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn PegIntron und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

### **Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose**

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in

dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

### **Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten**

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon-alfa-2b/Ribavirin-Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8). Patienten, die mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### **Patienten mit niedrigen CD4-Werten**

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/ $\mu$ l haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N = 25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von PegIntron und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

## Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die PegIntron und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von PegIntron und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

## Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PegIntron allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplan-



# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

taten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

## Sonstige

Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von PegIntron bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

## Labortests

Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der PegIntron Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrophilenzahl  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

## Langzeit-Erhaltungstherapie

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten

klinischen Ereignisses (Leberdekomensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. PegIntron ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

## Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von PegIntron

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d. h., es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### Telbivudin

Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von PegIntron mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Methadon

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die

subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg PegIntron einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von R-Methadon um etwa 15 % (95 % KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103–128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden. Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden.

## Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (PegIntron) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (PegIntron) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (PegIntron) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (PegIntron) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (PegIntron) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten PegIntron zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom-P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (**Tabelle 5** auf Seite 8).

**Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel**

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90 % KI)	C <sub>max</sub> (90 % KI)
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N = 22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N = 22)	1,1 <sup>#</sup> (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 24)	0,90 <sup>#</sup> (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphanhydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N = 22)	0,96 <sup>##</sup> (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 24)	2,03 <sup>#</sup> (1,55; 2,67)	entfällt

Fortsetzung auf Seite 8



# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



Fortsetzung Tabelle 4

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90 % KI)	C <sub>max</sub> (90 % KI)
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N = 24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N = 13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N = 24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

# errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin

## errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

**Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (PegIntron sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)**

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
<b>Theophyllin</b>	Die gleichzeitige Anwendung mit PegIntron kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit PegIntron wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von PegIntron auf CYP1A2 gehemmt.
<b>Thioridazin</b>	Die gleichzeitige Anwendung mit PegIntron kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit PegIntron wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von PegIntron auf CYP2D6 gehemmt.
<b>Theophyllin, Phenazon, Warfarin</b>	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
<b>Zidovudin</b>	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
<b>Immunsuppressive Therapie</b>	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantat-abstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen PegIntron und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

#### HCV/HIV-Co-Infektion

#### Nukleosid-Analoga

Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z. B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Be-

handlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

PegIntron darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

##### Kombinationstherapie mit Ribavirin

Es muss besondere Vorsorge dafür getroffen werden, eine Schwangerschaft bei

weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. PegIntron wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. PegIntron sollte während der





# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

## Kombinationstherapie mit Ribavirin

Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestellt werden.

## Fertilität

Zu möglichen Auswirkungen einer PegIntron Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit PegIntron Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Erwachsene

### 3-fach-Kombinationstherapie

Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

### Duale Therapie und Monotherapie Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopecie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopecie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter PegIntron Monotherapie als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

### Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form

Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich PegIntron Monotherapie oder PegIntron/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ , sehr selten  $< 1/10.000$  oder nicht bekannt [Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar]). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

listet (sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ , sehr selten  $< 1/10.000$  oder nicht bekannt [Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar]).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-

Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit PegIntron oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen

**Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich PegIntron Monotherapie oder PegIntron + Ribavirin, behandelt wurden**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien

Fortsetzung auf Seite 10

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



Fortsetzung Tabelle 6

<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz

Fortsetzung auf Seite 11

gen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa-Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

## Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %), erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Mitochondriale Toxizität

Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).



Fortsetzung Tabelle 6

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtssödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

\* Diese Nebenwirkungen waren häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) in klinischen Studien bei Patienten, die mit PegIntron Monotherapie behandelt wurden.

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe pulmonale arterielle Hypertonie auf Seite 10.

### Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter  $500 \text{ Zellen/mm}^3$  beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter  $50.000/\text{mm}^3$  beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin  $< 9,4 \text{ g/dl}$ ) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

### Abnahme der CD4-Lymphozyten

Die Behandlung mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4<sup>+</sup>-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4<sup>+</sup>-Zellen. Die Abnahme der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von PegIntron in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4<sup>+</sup>-Zellzahl  $< 200/\mu\text{l}$  verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von PegIntron und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

### Kinder und Jugendliche

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit PegIntron und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit PegIntron und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert ( $< 3$ . Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate  $< 3$ . Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachsbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48 Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachsbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der

Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachsbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachsbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachsbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI-Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachsbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

#### Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form

Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** auf Seite 12 nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ , sehr selten  $< 1/10.000$ ) oder nicht bekannt [Häufigkeit

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



**Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	Selbstmordgedanken <sup>§</sup> , Selbstmordversuch <sup>§</sup> , Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Vertigo
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhö
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhö, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilisierungsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich:	Proteinurie

Fortsetzung auf Seite 13

auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) gelistet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

## **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Die in der klinischen Studie mit PegIntron/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die PegIntron in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

## **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5-Fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von PegIntron berichtet wurde, dem für PegIntron bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für PegIntron. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.





# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

Fortsetzung Tabelle 7

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen/Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

§ Klasseneffekt für Interferon alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter PegIntron bei Erwachsenen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

#### Wirkmechanismus

Sowohl *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von PegIntron auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Spezesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z. B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation

kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

#### Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik von PegIntron wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z. B. Serumneopterin und 2'5'-Oligoadenylatsynthetase (2'5'-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit PegIntron behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von PegIntron zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der PegIntron Dosis.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene

**3-fach-Kombinationstherapie mit PegIntron, Ribavirin und Boceprevir:**  
Beachten Sie die Fachinformationen zu Boceprevir.

#### Monotherapie mit PegIntron und duale Therapie mit PegIntron und Ribavirin Naïve Patienten

Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/197-010) mit der PegIntron Monotherapie, die andere (C/198-580) mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der PegIntron Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit PegIntron (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6-monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass PegIntron gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der PegIntron Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag) (n = 511).
- PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9** auf Seite 14). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die

**Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)**

Behandlungsregime Anzahl der Patienten	PegIntron Monotherapie				PegIntron + Ribavirin		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
	304	297	315	303	511	514	505
<b>Ansprechen nach Behandlungsende</b>	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
<b>Langzeitansprechen</b>	<b>23 %*</b>	<b>25 %</b>	<b>18 %</b>	<b>12 %</b>	<b>54 %**</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>

P 1,5 PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 Mikrogramm/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 Mikrogramm/kg

I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.

P 1,5/R PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit PegIntron oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800-mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75-kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

In der PegIntron Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an PegIntron als durch 1,0 Mikrogramm/kg PegIntron einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrüchen oder Zirrhose auf (Knodel 3/4).

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg PegIntron subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n = 49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n = 48). Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei PegIntron/Ribavirin-Regimen (PegIntron 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich [in zwei geteilten Dosen]) und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-

**Tabelle 9 Langzeitansprechen bei PegIntron + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)**

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600.000 I.E./ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600.000 I.E./ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

**Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast\***

	PegIntron 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800–1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 ≤ 600.000 I.E./ml > 600.000 I.E./ml	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3 ≤ 600.000 I.E./ml > 600.000 I.E./ml	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11** auf Seite 15).

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der PegIntron(1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinations-therapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur PegIntron 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von PegIntron 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten

hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

**Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten**  
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12** auf Seite 15).

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der PegIntron Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.



# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

**Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate\* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)**

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	PegIntron 1,5 µg/kg + Ribavirin	PegIntron 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (HCV-RNA-PCR-Assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)  
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer  $< 2 \log_{10}$  Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

**Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit PegIntron 1,5 µg/kg/800–1.400 mg Ribavirin-Kombinationstherapie**

	Negativ			Positiv		
	Kein Ansprechen in der Behandlungswoche	Kein anhalten- des An- sprechen	Negativer Vorher- sage- wert	Ansprechen in der Be- handlungs- woche	Anhalten- des An- spre- chen	Positiver Vorher- sage- wert
<b>Genotyp 1*</b>						
<b>In Woche 4*** (n = 950)</b>						
HCV-RNA-negativ	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNA-negativ oder $\geq 1 \log$ -Abnahme der Viruslast	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>In Woche 12*** (n = 915)</b>						
HCV-RNA-negativ	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RNA-negativ oder $\geq 2 \log$ -Abnahme der Viruslast	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotyp 2, 3**</b>						
<b>In Woche 12 (n = 215)</b>						
HCV-RNA-negativ oder $\geq 2 \log$ -Abnahme der Viruslast	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

\*\* Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

\*\*\* Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

† Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert  $< 2 \log_{10}$  beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert  $\geq 2 \log_{10}$  beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

## HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** auf Seite 16 dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder PegIntron (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder PegIntron (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800–1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800–1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von  $< 800.000$  I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern ( $-0,3$  bei Metavir und  $-1,2$  bei Ishak) und stabil ( $-0,1$  bei Metavir und  $-0,2$  bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung – kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

## Re-Therapie mit PegIntron/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie

In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa-Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg PegIntron subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12-wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das An-

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen


**Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach PegIntron in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten**

	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	PegIntron (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	PegIntron (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800 – 1.200 mg) <sup>d</sup>	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 – 1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	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

Mio I.E. = Millionen Internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche PegIntron und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche PegIntron.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60 – 75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

<sup>2</sup> Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27–F36.

sprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14**).

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma-HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56%ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA-negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log-Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

**Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen**

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamtpopulation*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	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
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	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
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-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 Viruslast					
HVL (> 600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma-HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12-wöchigen Therapiephase.

Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-Assays in einem Zentral-labor bestimmt.

\* Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12-wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.





# PegIntron® Clearclick® Fertigpen

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenen Ansprechen.

## Langfristige Wirksamkeitsdaten – Erwachsene

Eine große Langzeit-Follow-up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit PegIntron (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitanstehen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98–100 %). Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit PegIntron (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virus-Clearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und PegIntron 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit PegIntron und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

## Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt

**Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitanstehens (n<sup>a</sup>, b [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107**

	24 Wochen	48 Wochen
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	–	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	–
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	–	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitanstehen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitanstehens (SVR), sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinuierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitanstehen aufgewiesen hatten.

Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitanstehen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

PegIntron ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertszeit von PegIntron ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. PegIntron hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48–72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

PegIntron C<sub>max</sub> und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere PegIntron Eliminationshalbwertszeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von PegIntron zu haben.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von PegIntron zu haben. In einer Einzeldosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C<sub>max</sub>, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von PegIntron (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von PegIntron im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einzelapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von PegIntron für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit PegIntron engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von PegIntron bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

## Ältere Patienten ≥ 65 Jahre

Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von PegIntron in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der PegIntron Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

# PegIntron® Clearclick® Fertigpen



## Pädiatrische Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von PegIntron und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die PegIntron in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m<sup>2</sup>/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 % CI: 141–177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren  
Bestimmungen auf Interferon neutralisierenden Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die PegIntron in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die PegIntron in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

## Übergang in die Samenflüssigkeit

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### PegIntron

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit PegIntron wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. PegIntron wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). PegIntron zeigte kein genotoxisches Potenzial.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus PegIntron durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *In-vitro*-Mutagenitäts-Tests gezeigt.

### PegIntron und Ribavirin

Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte PegIntron keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein auf-

getreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von PegIntron auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreife und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebeto, falls PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Sucrose  
Polysorbat 80

### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Vor der Zubereitung

3 Jahre.

#### Nach der Zubereitung

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Ablauffristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C sein.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

PegIntron wird wie folgt angeboten:

- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel

(„Aufsatznadel“)

2 Reinigungstupfer;

- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
- 8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
- 24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der PegIntron Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von PegIntron zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und PegIntron Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an PegIntron Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 50, 80, 100, 120 bzw. 150 Mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der PegIntron Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGNUMMERN

PegIntron 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen  
EU/1/00/131/031, 032 und 034

PegIntron 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen  
EU/1/00/131/035, 036 und 038



PegIntron 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen  
EU/1/00/131/039, 040 und 042

PegIntron 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen  
EU/1/00/131/043, 044 und 046

PegIntron 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen  
EU/1/00/131/047, 048 und 050

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Mai 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
25. Mai 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

Ausführliche Informationen zu diesen Arzneimitteln sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN

- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)  
8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)  
24 Reinigungstupfer

## 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar  
Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673  
Fax: 0800/673 673 329  
E-Mail: [e-mail@msd.de](mailto:e-mail@msd.de)

FACH-9000031–0005

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt