

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

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

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

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

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron® 50 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 50 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron® 80 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 80 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron® 100 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 100 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron® 120 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 120 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron® 150 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, 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 therapeuti-

**Tabelle 1** Dosierungsschema für die Kombinationsbehandlung

Körpergewicht (kg)	PegIntron®		Ribavirin Kapseln	
	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche 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>
76–85	120	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
86–105	150	0,5	1.200	6 <sup>c</sup>
> 105	150	0,5	1.400	7 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: 2 morgens, 2 abends <sup>b</sup>: 2 morgens, 3 abends <sup>c</sup>: 3 morgens, 3 abends <sup>d</sup>: 3 morgens, 4 abends

schen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 5.1.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. PegIntron® enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor  
 Weißes Pulver.  
 Klares und farbloses Lösungsmittel.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

PegIntron® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind, einschließlich naiver Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Co-Infektion (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, PegIntron® bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Diese Kombination ist indiziert bei naiven Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei 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.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn PegIntron® in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

**Zu verabreichende Dosierung**

PegIntron® ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Die verabreichte Dosis hängt davon ab, ob es in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie angewendet wird.

**Kombinationstherapie**

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** aufgeführt, der entsprechenden Injektor-Stärke/Stärke der Durchstechflaschen, zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

**Dauer der Behandlung — Naive Patienten**

**Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen:** Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 12 kein virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (siehe auch Abschnitt 5.1).

• **Genotyp 1:** Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen).

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 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 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. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Studien (n=66) legen nahe, dass diese so lange behandelt werden wie die Genotyp 1-Patienten.

**HCV/HIV Co-Infektion**

Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV co-infizierten Patienten 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 prädiktive Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV co-infizierten Patienten beobachtet, die die Kombinationstherapie erhielten.

**Dauer der Behandlung — erneute Therapie**

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

**PegIntron®-Monotherapie**

In der Monotherapie beträgt das PegIntron®-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 Mikrogramm/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke der Durchstechflaschen bzw. Injektors 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** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenadjustierungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken als Durchstechflaschen 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 Mo-

**Tabelle 2** Dosierungsschema für die Monotherapie

Körpergewicht (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)
30–35	50*	0,15	50	0,3
36–45	50*	0,2	50	0,4
46–56	50*	0,25	50	0,5
57–72	50	0,3	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
> 106**	80	0,4	120	0,5

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.  
 \*\* Für Patienten > 120 kg, 80 µg/0,5 ml Durchstechflaschen benutzen

**Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie**

**Tabelle 2a** Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie (mit Ribavirin)

Laborwerte	Nur die Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag* reduzieren, wenn:	Nur PegIntron® auf die Hälfte reduzieren, wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:
Hämoglobin	< 10 g/dl	—	< 8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	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	—	< 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l
Neutrophile Granulozyten	—	< 0,75 × 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozyten	—	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	< 25 × 10 <sup>9</sup> /l
Direktes Bilirubin	—	—	2,5 × ONG**
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	—	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Kreatinin	—	—	> 2,0 mg/dl
GPT/GOT (ALT/AST)	—	—	2 × Ausgangswert und > 10 × ONG**

\* Patienten, deren Dosis an Ribavirin auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Kapsel morgens und zwei 200 mg-Kapseln abends.  
 \*\* Obere Normgrenze

**Tabelle 2b** Reduzierte PegIntron® Dosierung für die Kombinationstherapie

Körpergewicht (kg)	Angestrebte reduzierte Dosis (µg)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Abgegebene Menge (µg)
< 40	25	50*	0,25	25
40–50	32	50	0,3	30
51–64	40	50	0,4	40
65–75	50	50	0,5	50
76–85	60	80	0,4	64
> 85	75	100	0,4	80

\* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

nate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z. B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrüchen).

**Dosierungsänderung für alle Patienten**

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der PegIntron®-Monotherapie-Behandlung oder während der Behandlung mit PegIntron® in Kombination mit Ribavirin auf, ist die Dosierung von jedem Produkt entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

**Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie**

Siehe **Tabelle 2a**

Eine Dosisreduktion von PegIntron® kann entweder durch eine Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden.

**Richtlinien für die Dosisreduktion der PegIntron®-Monotherapie**

Richtlinien zur Dosierungsänderung für Patienten, die eine PegIntron®-Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Laborwerte	PegIntron® auf die Hälfte reduzieren, wenn:	PegIntron® absetzen, wenn:
Neutrophilenzahl	< 0,75 × 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozytenzahl	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	< 25 × 10 <sup>9</sup> /l

Eine Dosisreduktion für Patienten, die eine PegIntron®-Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, muss durch eine Halbierung der verordneten Menge erreicht werden. Gegebenenfalls müssen die Durchstechflaschen mit einer Stärke von 50 µg/0,5 ml verwendet werden, da der Injektor nur ein Minimum-Volumen von 0,3 ml abgeben kann.

Für 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 3b** gezeigt wird.

**Besondere Behandlungsgruppen**

**Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:**

**Monotherapie:** PegIntron® sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance

**Tabelle 3b** Reduzierte PegIntron® Dosierung für die 1,0 µg/kg Monotherapie

Körpergewicht (kg)	Angestrebte reduzierte Dosis (µg)	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Abgegebene Menge (µg)
30–35	15	50*	0,15	15
36–45	20	50*	0,20	20
46–56	25	50*	0,25	25
57–72	32	50	0,3	30
73–89	40	50	0,4	40
90–106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

\* Durchstechflaschen müssen verwendet werden. Das Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

range 30–50 ml/min) sollte die Anfangsdosis von PegIntron® um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (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 mit Ribavirin sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

**Anwendung bei 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.

**Anwendung in der Geriatrie (≥ 65 Jahre):** Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von PegIntron®. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen an PegIntron® behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der PegIntron®-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

**Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:** Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (siehe Abschnitt 5.2).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil, irgendein Interferon oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzer-

krankung 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 Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS).
- Die Therapie mit PegIntron® ist bei HCV/ HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6 kontraindiziert.

**Kombinationstherapie mit Ribavirin:** Beachten Sie auch die Fachinformation zu Ribavirin, wenn PegIntron® in Kombination mit Ribavirin Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten 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), 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 Selbstmordabsichten, 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 Begleiterkrankungen:**

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

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 klinischen Studien zur 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 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.

**Leberfunktion:** Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit PegIntron® bei Patienten abubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

**Fieber:** Während Fieber, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, soll-

ten bei anhaltendem Fieber 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 Fieber, 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 scheint 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, Cotton-Wool-Herde 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 verschlimmern- de ophthalmologische Störungen entwickeln.

**Schilddrüsenveränderungen:** Gelegentlich kam es bei Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsen-dysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit PegIntron® unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht.

**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 Ribavirin-Fachinformation).

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 in 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. 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 und unter „Labor-tests“ 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 entsprechende Fachinformation 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 der Zähne 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 wurde für Empfänger von Lebertransplantaten 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 potentielle 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, wenn klinisch indiziert.

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von PegIntron®

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

Patienten, die die seltenen, hereditären Probleme einer Fuctose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel haben, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ergebnisse einer Mehrfach-Dosis-Studie zur Untersuchung von P450-Substraten bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die einmal wöchentlich PegIntron® (1,5  $\mu$ g/kg) über 4 Wochen erhielten, zeigten eine erhöhte Aktivität bei CYP2D6 und CYP2C8/9. Es wurde keine Veränderung der Aktivität von CYP1A2, CYP3A4 oder N-Acetyltransferase beobachtet.

Vorsicht ist angebracht, wenn Peginterferon alfa-2b zusammen mit Medikamenten verabreicht wird, die über die Enzymsysteme CYP2D6 und CYP2C8/9 metabolisiert werden. Dies betrifft insbesondere Medikamente mit geringer therapeutischer Breite, wie Warfarin, Phenytoin (CYP2C9) und Flecainid (CYP2D6).

Diese Untersuchungsergebnisse können bei Patienten, die sich einer Behandlung mit PegIntron® unterziehen, teilweise mit einer verbesserten Stoffwechsellistung aufgrund der reduzierten Entzündung der Leber zusammenhängen. Deshalb wird zur Vorsicht geraten, wenn bei Patienten, die Medikamente mit geringer therapeutischer Breite erhalten und für leicht ausgeprägte Stoffwechselstörungen der Leber empfänglich sind, die Behandlung einer chronischen Hepatitis mit PegIntron® initiiert wird.

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

**Methadon:** Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die eine stabile Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte eine Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg/ Woche PegIntron® subkutan über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von R-Methadon von etwa 15 % (95 % KI für geschätztes AUC-Verhältnis 103–128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt; dennoch sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts und Atemdepression überwacht werden. Besonders bei Patienten, die hohe Methadondosen erhalten, sollte das Risiko einer QTc-Verlängerung bedacht werden.

#### HCV/HIV Co-Infektion

**Nukleosid-Analoga:** Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombina-

tion mit anderen Nucleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nucleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Purin-Nucleosid-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 von Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas 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 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 ebenfalls haben.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. PegIntron® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

**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.

#### Kombinationstherapie mit Ribavirin:

Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen 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 und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Ab-

schluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### 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

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit PegIntron® in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Kopfschmerzen, Müdigkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere wichtige Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Myalgie, Fieber, Asthenie, Alopezie, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, 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 4**).

Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde während der Therapie mit PegIntron® berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 4** 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die meisten Fälle an 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 an 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 schlossen Suizidabsichten 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.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss der Netzhautarterien- oder -venen, Cotton Wool-Herde, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich, Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematoses, 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 Autoimmunerkrankungen).

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

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 %).

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).

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 Zellen/mm<sup>3</sup> beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die PegIntron® in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm<sup>3</sup> beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin  $< 9,4$  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 entsprechende Fachinformation 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.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200  $\mu\text{g}$  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, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Peginterferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B10.

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.

#### Interferon alfa-2b

*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 Spezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten,

**Tabelle 4 Nebenwirkungen aus klinischen Studien oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Interferon alfa-2b, einschließlich PegIntron®-Monotherapie oder PegIntron® + Ribavirin, behandelt wurden**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Herpes simplex, Otitis media
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Häufigkeit unbekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Sarkoidose oder Exazerbation einer Sarkoidose
Häufigkeit unbekannt:	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis und sich verschlimmernde rheumatoide Arthritis
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Selten:	Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Durst
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Angststörung*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, emotionale Labilität*
Häufig:	Aggressives Verhalten, Verhaltensstörungen, Agitiertheit, Nervosität, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, abnorme Träume, verminderte Libido, Apathie, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken
Selten:	Psychose, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Mundtrockenheit*
Häufig:	Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Neuralgie, Vertigo, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Migräne, vermehrtes Schwitzen
Selten:	Krampfanfälle, periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Häufigkeit unbekannt:	Gesichtslähmung, Neuropathien, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, Erkrankungen der Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, Hämorrhagie der Netzhaut, Retinopathie, Verschluss der Netzhautarterien oder -venen, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem, Auftreten von Cotton-Wool-Herden
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Arrhythmie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Häufigkeit unbekannt:	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Synkope, Hautrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Pharyngitis*, Husten*
Häufig:	Sinusitis, Bronchitis, Dysphonie, Epistaxis, Rhinitis, Atembeschwerden, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Reizhusten
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung von Seite 7

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Anorexie
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, ulzerative Stomatitis, Zahnfleischbluten, weicher Stuhl, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Gingivitis, Glossitis, Dehydratation, Geschmacksanomalie
Selten:	Pankreatitis
Sehr selten:	Ischämische Kolitis, ulzerative Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschläge*
Häufig:	Psoriasis, Photosensibilitätsreaktionen, makulopapulöses Exanthem, Dermatitis, Ödeme im Gesicht oder periphere Ödeme, Erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Furunkulose, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Nekrose an der Injektionsstelle, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Impotenz, Schmerzen der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Ovarialstörungen, Vaginalstörungen, sexuelle Dysfunktion (nicht spezifiziert), Prostatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle*, Schwindel, Müdigkeit, Rigor, Fieber, grippeartige Symptome, Asthenie
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle

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

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.

**PegIntron®**

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 korrelierten mit der PegIntron®-Dosis.

**Klinische Studien mit PegIntron® – Naive 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(GPT)-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 einer 6monatigen 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 5**).

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)



**Tabelle 5** Virologisches Langzeitsprechen (% 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
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitsprechen	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

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

**Tabelle 6** Langzeitsprechen 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 7** Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast\*

	PegIntron® 1,5 µg/kg einmal wöchentlich plus 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 Langzeitsprechen (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.

und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 5**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 6**). Das Langzeitsprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrates 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrates 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 Ansprechrates signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 6**), während die Ansprechrates 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 7**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 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 Ansprechrates von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrates 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 Ansprechrates (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Behandlung	Genotyp	Virales Ansprechen in Woche 12	Anhaltendes Ansprechen	negativer Vorhersagewert
PegIntron® 1,5 + Ribavirin (> 10,6 mg/kg) 48-wöchige Behandlung	1	Ja 75 % (82/110)	71 % (58/82)	—
		Nein 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
PegIntron® 1,5 + Ribavirin 800–1.400 mg 24-wöchige Behandlung	2 und 3	Ja 99 % (213/215)	83 % (177/213)	—
		Nein 1 % (2/215)	50 % (1/2)	50 %

\* spiegelt Patienten wider, für die 12 Wochen-Daten verfügbar waren

	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.

<sup>a</sup>: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

<sup>b</sup>: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

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

<sup>d</sup>: 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.

### Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen — Naive Patienten

Das virologische Ansprechen in Woche 12, definiert als Abnahme der Viruslast um 2 Zehnerpotenzen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, hat sich als prognostisches Merkmal für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 8**).

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

### 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 9** 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) plus Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus 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) plus Ribavirin (800–1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) plus 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.

### Erneute Therapie mit PegIntron®/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener Therapie-Versagen

In einer nicht vergleichenden Studie wurden 1.336 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 erneuten 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 Ansprechen auf die Therapie wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 10**).

Insgesamt hatten annähernd 37 % der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 IE/ml). In dieser Untergruppe gab es eine 57%ige (282/499) 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 wurden, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 47 %. Bei Patienten mit > 2 log-Virusreduktion, jedoch in Woche 12 nachweisbarem Virus, wird die SVR insgesamt auf etwa 6 % geschätzt.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, dass sie auf eine erneute Therapie ansprechen als bei Non-Respondern auf eine mit nicht-pegyliertem Interferon/Ribavirin vorangegangene Therapie (4 % vs. 17 %).

### Langfristige Wirksamkeitsdaten

Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit PegIntron® (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden wa-

Tabelle 10 Ansprechraten auf eine erneute Therapie bei vorausgegangenem Therapieversagen				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin	
	SVR % (n)	99 % CI	SVR % (n)	99 % CI
Gesamt	25 (255/1.030)	21, 28	16 (48/299)	11, 22
Vorangegangenes Ansprechen				
Relapse	45 (95/213)	36, 53	36 (40/112)	24, 47
Genotyp 1/4	34 (52/154)	24, 44	29 (24/83)	16, 42
Genotyp 2/3	73 (41/56)	58, 89	55 (16/29)	—
Non-Response	17 (117/673)	14, 21	4 (7/172)	0, 8
Genotyp 1/4	13 (75/592)	9, 16	4 (6/160)	0, 8
Genotyp 2/3	51 (40/78)	37, 66	10 (1/10)	—
Genotyp				
1	17 (138/825)	13, 20	12 (28/243)	6, 17
2/3	62 (103/166)	52, 72	44 (17/39)	23, 64
4	31 (10/32)	10, 52	20 (3/15)	—
METAVIR Fibrose-Score				
F2	32 (92/289)	25, 39	23 (15/66)	9, 36
F3	27 (86/323)	20, 33	17 (16/92)	7, 28
F4	19 (77/416)	14, 23	12 (17/141)	5, 19
Baseline Viruslast				
HVL (≥ 600.000 IE/ml)	21 (128/622)	16, 25	9 (17/192)	4, 14
LVL (< 600.000 IE/ml)	31 (127/406)	25, 37	29 (30/105)	17, 40

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12-wöchigen Therapiephase. Serum HCV-RNA wird mittels einer quantitativen Polymerase-Kettenreaktion in einem Zentral-labor bestimmt.

ren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitan-sprechens (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 Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitan-sprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98–100 %). Das virologische Langzeitan-sprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit PegIntron® (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance 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.

**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/Std·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.

**Nierenfunktion:** Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von PegIntron® zu haben. In einer Einzel-Dosis-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 Einmalapplikation, gleich 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 (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.

**Patienten unter 18 Jahren:** Spezielle pharmakokinetische Auswertungen wurden bei dieser Patientengruppe nicht durchgeführt. PegIntron® ist nur indiziert für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten ab 18 Jahren.

**Interferon neutralisierende Faktoren:** Bestimmungen auf Interferon neutralisierende 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 %.

**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 Potential.

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® plus Ribavirin:** Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte PegIntron® keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten 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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Dinatriumphosphat,  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,  
Sucrose,  
Polysorbat 80.

Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia:

Wasser für Injektionszwecke.

Entnehmbares Volumen aus dem Injektor = 0,5 ml.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach 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.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

PegIntron® 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm wird wie folgt angeboten:

- 1 Injektor mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer;
- 4 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer;
- 6 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer;
- 12 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Der vorgefüllte PegIntron®-Injektor enthält ein Pulver mit Peginterferon alfa-2b in einer Stärke von 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm zur Einmalanwendung und ein Lösungsmittel zur Auflösung. Jeder Injektor wird mit dem in dem Zwei-Kammer-Zylinder 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 Injektor 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 oder 150 Mikrogramm/0,5 ml.

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

Entnehmen Sie den vorgefüllten PegIntron®-Injektor vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) annehmen kann.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell geprüft werden. 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 vorgefüllte PegIntron®-Injektor sowie etwaige nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

SP Europe  
73, rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/131/031–050

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

Datum der Zulassung:  
6. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
25. Mai 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2008

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin