

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 1 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a\*.

Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung.

\*Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird.

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 10 mg Benzylalkohol.

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 0,05 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Die Lösung ist klar und farblos bis schwach gelb.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

##### *Erwachsene Patienten*

Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

##### *Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren*

Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven CHB bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren ohne Leberzirrhose mit Nachweis viraler Replikation und dauerhaft erhöhten ALT-Serumwerten. Bezüglich einer Therapieentscheidung für eine Behandlung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

## Chronische Hepatitis C

### *Erwachsene Patienten*

Pegasys ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV), siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.

### *Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren*

Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert.

Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte ausschließlich von einem in der Therapie der Hepatitis B oder C erfahrenen Arzt überwacht werden.

Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (Fachinformation), die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

Eine Monotherapie gegen Hepatitis C sollte nur in Fällen von Kontraindikationen gegen andere Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

### Dosierung

#### *Chronische Hepatitis B – erwachsene Patienten*

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Behandlung mit Pegasys beträgt für die HBeAg-positive und HBeAg-negative CHB 180 Mikrogramm einmal wöchentlich über 48 Wochen. Für Informationen zu Prognosewerten für den Behandlungserfolg siehe Abschnitt 5.1.

#### *Chronische Hepatitis C – erwachsene Patienten*

##### Unvorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosis für Pegasys beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich in Kombination mit oralem Ribavirin oder als Monotherapie.

Die Dosis für Ribavirin bei der Anwendung in Kombination mit Pegasys ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Einnahme von Ribavirin sollte mit den Mahlzeiten erfolgen.

### Dauer der Behandlung – duale Therapie mit Pegasys und Ribavirin

Die Dauer der Kombinationstherapie mit Ribavirin bei CHC hängt vom Genotyp des Virus ab. Patienten, die mit HC-Viren vom Genotyp 1 infiziert sind und bei denen in Woche 4 der Behandlung noch HCV-RNA nachweisbar ist, sollten ungeachtet der Ausgangsviruslast 48 Wochen therapiert werden.

Eine 24-wöchige Behandlung kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Infektion aufweisen mit

- Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ( $\leq 800\,000$  I.E./ml) oder
- Genotyp 4

und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.

Jedoch kann eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine 48-wöchige Behandlung (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad bei der Entscheidung über die Behandlungsdauer berücksichtigt werden. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer sollte mit noch mehr Vorsicht betrachtet werden bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 und einer hohen Ausgangsviruslast (HVL) ( $> 800\,000$  I.E./ml), und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben, da die begrenzt verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass sich dies signifikant negativ auf das anhaltende virologische Ansprechen auswirken kann.

Patienten, die mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert sind und bei denen in Woche 4 der Behandlung noch HCV-RNA nachweisbar ist, sollten ungeachtet der Ausgangsviruslast 24 Wochen therapiert werden. Eine Behandlungsdauer von nur 16 Wochen kann bei bestimmten Patienten in Betracht gezogen werden, die mit dem Genotyp 2 oder 3 infiziert sind, eine niedrige Ausgangsviruslast ( $\leq 800\,000$  I.E./ml) aufweisen, bis Woche 4 HCV-negativ geworden sind und bis Woche 16 HCV-negativ bleiben. Eine Behandlungsdauer von insgesamt 16 Wochen kann mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit verbunden sein und hat ein höheres Rückfallrisiko als eine 24-wöchige Behandlung (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit gegenüber der Kombinationstherapie und zusätzliche klinische oder prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden, wenn eine Abweichung von der üblichen Behandlungsdauer von 24 Wochen in Betracht gezogen wird. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2 oder 3, einer hohen Ausgangsviruslast ( $> 800\,000$  I.E./ml), und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ geworden sind, sollte mit noch mehr Vorsicht betrachtet werden, da sich diese signifikant negativ auf das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) auswirken kann (siehe Tabelle 1).

Es sind nur begrenzt Daten von Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 5 oder 6 verfügbar; deshalb wird eine Kombinationstherapie mit 1 000/1 200 mg Ribavirin über 48 Wochen empfohlen.

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C**

Genotyp	Pegasys Dosis	Ribavirin Dosis	Behandlungsdauer
Genotyp 1 niedrige Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 Wochen oder 48 Wochen
Genotyp 1 hohe Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 Wochen
Genotyp 4 mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 Wochen oder 48 Wochen
Genotyp 1 oder 4 ohne rasches virologisches Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 Wochen
Genotyp 2 oder 3 ohne rasches virologisches Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg	24 Wochen
Genotyp 2 oder 3 niedrige Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg <sup>(a)</sup>	16 Wochen <sup>(a)</sup> oder 24 Wochen
Genotyp 2 oder 3 hohe Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg	24 Wochen

\* Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) nach 4 Wochen und HCV-RNA nicht nachweisbar nach 24 Wochen;

\*\* Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA negativ) in Woche 4

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

<sup>(a)</sup> Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1 000/1 200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischem Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die endgültige klinische Auswirkung einer verkürzten Anfangsbehandlung von 16 Wochen statt 24 Wochen ist nicht bekannt; die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung bei Patienten ohne Ansprechen und bei Rückfallpatienten muss in Betracht gezogen werden.

Die empfohlene Dauer der Pegasys Monotherapie beträgt 48 Wochen.

#### Vorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosis von Pegasys in Kombination mit Ribavirin beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Patienten < 75 kg bzw. ≥ 75 kg sollten 1 000 mg/Tag bzw. 1 200 mg/Tag Ribavirin unabhängig vom Genotyp anwenden.

Patienten mit nachweisbarer Viruslast in Woche 12 sollten die Therapie abbrechen. Die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung beträgt 48 Wochen. Wenn bei Patienten, die mit dem Genotyp-1-Virus infiziert sind und die auf eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin nicht angesprochen haben, eine Behandlung in Betracht gezogen wird, beträgt die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung 72 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

#### HIV-HCV-koinfizierte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosierung für Pegasys, alleine oder in Kombination mit Ribavirin, beträgt 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich über 48 Wochen. Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion < 75 kg bzw. ≥ 75 kg sollten 1 000 mg/Tag bzw. 1 200 mg/Tag Ribavirin anwenden. Patienten mit einer Infektion mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 sollten 800 mg/Tag Ribavirin anwenden. Eine Therapiedauer von weniger als 48 Wochen ist nicht hinreichend untersucht worden.

Dauer der Behandlung, wenn Pegasys in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird

Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (Fachinformation), die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen und Nichtansprechen bei der dualen Therapie mit Pegasys und Ribavirin – unvorbehandelte Patienten

Ein frühes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, definiert als Abfall der Viruslast um 2 dekadische Logarithmen oder HCV-RNA-Spiegel unter der Nachweisgrenze, konnte zur Prognose eines anhaltenden Ansprechens herangezogen werden (siehe Tabellen 2 und 13).

**Tabelle 2: Prognosewert des virologischen Ansprechens nach 12 Wochen unter der Kombinationstherapie mit Pegasys mit dem empfohlenen Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C**

Genotyp	Negativ			Positiv		
	kein Ansprechen nach 12 Wochen	kein anhalten-des Ansprechen	Prognosewert	Ansprechen nach 12 Wochen	anhaltendes Ansprechen	Prognosewert
Genotyp 1 (n = 569)	102	97	<b>95 %</b> (97/102)	467	271	<b>58 %</b> (271/467)
Genotyp 2 und 3 (n = 96)	3	3	<b>100 %</b> (3/3)	93	81	<b>87 %</b> (81/93)

Der negative Prognosewert für ein anhaltendes Ansprechen betrug 98 % bei Patienten, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt worden waren.

Ein ähnlicher negativer Prognosewert wurde bei HIV-HCV koinfizierten Patienten beobachtet, die mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren (100 % [130/130] bzw. 98 % [83/85]). Positive Prognosewerte von 45 % (50/110) und 70 % (59/84) wurden bei Patienten beobachtet, die eine Koinfektion mit HIV und HCV des Genotyp 1 bzw. Genotyp 2/3 aufwiesen und eine Kombinationstherapie erhielten.

Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen und Nichtansprechen bei der dualen Therapie mit Pegasys und Ribavirin – vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die auf eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin nicht angesprochen hatten und die erneut für 48 oder 72 Wochen behandelt wurden, war die Virussuppression in Woche 12 (nicht nachweisbare HCV-RNA definiert als < 50 I.E./ml) prädiktiv für anhaltendes virologisches Ansprechen. Wenn die Virussuppression in Woche 12 nicht erreicht wurde, betrug die Wahrscheinlichkeit, kein anhaltendes virologisches Ansprechen bei 48- oder 72-wöchiger Behandlung zu erreichen, 96 % (363 von 380) bzw. 96 % (324 von 339). Wenn die Virussuppression in Woche 12 erreicht wurde, betrug die Wahrscheinlichkeit, ein anhaltendes virologisches Ansprechen bei 48- oder 72-wöchiger Behandlung zu erreichen, 35 % (20 von 57) bzw. 57 % (57 von 100).

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten

Allgemein

Wird eine Dosisänderung aufgrund mäßiger bis schwerwiegender Nebenwirkungen (klinische und/oder Laborbefunde) erforderlich, so erweist sich bei erwachsenen Patienten eine erste Dosisreduzierung auf 135 Mikrogramm im Allgemeinen als ausreichend. In einigen Fällen wird eine Reduzierung auf 90 oder 45 Mikrogramm notwendig. Dosissteigerungen bis zur Anfangsdosierung können in Erwägung gezogen werden, wenn die Nebenwirkung abklingt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Blutbild (siehe auch Tabelle 3)

Bei Erwachsenen empfiehlt sich eine Dosisreduktion, wenn der absolute Neutrophilenwert 500 bis < 750 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt. Bei Patienten mit absoluten Neutrophilenwerten von < 500 Zellen/mm<sup>3</sup> muss die Behandlung abgesetzt werden, bis die absoluten Neutrophilenwerte wieder > 1 000 Zellen/mm<sup>3</sup> betragen. Die Therapie sollte in diesem Fall zunächst mit einer Dosis von 90 Mikrogramm Pegasys wieder aufgenommen und die Neutrophilenwerte überwacht werden.

Eine Dosisreduktion auf 90 Mikrogramm empfiehlt sich, wenn die Thrombozytenzahl auf 25 000 bis < 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> absinkt. Fällt die Thrombozytenzahl auf < 25 000 Zellen/mm<sup>3</sup> ab, wird ein Abbruch der Therapie empfohlen.

Zur Beherrschung einer Anämie infolge der Behandlung wird bei Erwachsenen insbesondere Folgendes empfohlen: Ribavirin sollte auf 600 Milligramm/Tag reduziert werden (200 Milligramm morgens und 400 Milligramm abends), wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: (1) ein Patient ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankung erleidet einen Abfall des Hämoglobinwertes auf < 10 g/dl und ≥ 8,5 g/dl, oder (2) ein Patient mit einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung erleidet einen Abfall des Hämoglobinwertes um ≥ 2 g/dl innerhalb von 4 Wochen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Therapie. Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosierung wird nicht empfohlen. Ribavirin muss abgesetzt werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: (1) ein Patient ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankung erleidet einen gesicherten Abfall des Hämoglobinwertes auf < 8,5 g/dl; (2) ein Patient mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung behält trotz reduzierter Dosis über 4 Wochen einen Hämoglobinwert von < 12 g/dl. Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Behandlung mit Ribavirin 600 Milligramm täglich wieder aufgenommen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 800 Milligramm täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosierung ist nicht empfehlenswert.

**Tabelle 3: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten (für weitere Hinweise siehe auch Text oben)**

	Ribavirin reduzieren auf 600 mg	Ribavirin absetzen	Pegasys reduzieren auf 135/90/45 Mikrogramm	Pegasys absetzen	Kombinationstherapie beenden
Absoluter Neutrophilenwert			500 bis < 750 Zellen/mm <sup>3</sup>	< 500 Zellen/mm <sup>3</sup>	
Thrombozytenzahl			25 000 bis < 50 000 Zellen/mm <sup>3</sup>		< 25 000 Zellen/mm <sup>3</sup>
Hämoglobin - keine Herzerkrankung	< 10 g/dl und ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hämoglobin - stabile Herzerkrankung	Abnahme um ≥ 2 g/dl während 4 Wochen	< 12 g/dl trotz reduzierter Dosierung über 4 Wochen			

Im Fall einer Unverträglichkeit gegen Ribavirin sollte Pegasys als Monotherapie weitergeführt werden.

### Leberfunktion

Schwankungen in den pathologischen Werten der Leberfunktionstests sind bei Patienten mit CHC häufig. Während einer Therapie mit Pegasys wurden Anstiege der ALT-Spiegel über den Ausgangswert hinaus beobachtet, auch bei Patienten mit virologischem Ansprechen.

In klinischen Studien zur CHC mit erwachsenen Patienten wurde vereinzelt (bei 8 von 451 Patienten) bei der Behandlung mit der Kombinationstherapie ein Anstieg der ALT beobachtet ( $\geq 10$  x oberer Normwert oder  $\geq 2$  x Ausgangswert bei Patienten mit einem Ausgangswert  $\geq 10$  x oberer Normwert), der sich ohne Dosisanpassung zurückbildete. Bei progredientem oder fortbestehendem ALT-Anstieg sollte die Dosis zunächst auf 135 Mikrogramm gesenkt werden. Steigen die ALT-Werte trotz Dosisreduktion weiter an oder werden gleichzeitig erhöhte Bilirubin-Konzentrationen oder eine Leberdekomensation festgestellt, muss die Therapie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit CHB ist das vorübergehende Auftreten von ALT-Spitzen, manchmal über das 10-Fache des oberen Normwertes, nicht ungewöhnlich und könnte eine Immunclearance widerspiegeln. Eine Behandlung sollte normalerweise nicht begonnen werden, wenn die ALT-Spiegel über dem 10-Fachen des oberen Normwertes liegen. Während des Auftretens der ALT-Spitzen ( $> 10$  facher oberer Normwert) sollte bei der Fortsetzung der Behandlung eine häufigere Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Wenn die Pegasys Dosis reduziert oder ausgesetzt wird, kann die Behandlung nach Abklingen der ALT-Spitzen weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Chronische Hepatitis B und C – Kinder und Jugendliche

Pegasys ist bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren kontraindiziert, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten, die vor ihrem 18. Geburtstag mit einer Behandlung beginnen, sollten die pädiatrische Dosierung bis zur Beendigung der Therapie beibehalten.

Die Dosierung von Pegasys bei Kindern und Jugendlichen wird auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) festgelegt. Zur Berechnung der KOF wird die Anwendung der Mosteller-Formel empfohlen:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3\,600}\right)}$$

Die empfohlene Therapiedauer bei Patienten mit CHB beträgt 48 Wochen.

Vor Einleitung der Therapie gegen CHB sollten dauerhaft erhöhte ALT-Spiegel im Serum dokumentiert worden sein. Die Ansprechrate war bei Patienten mit nicht oder minimal erhöhtem ALT-Spiegel bei Behandlungsbeginn niedriger (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen mit CHC ist die Dauer der Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin vom viralen Genotyp abhängig. Patienten, die mit den viralen Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, sollen eine 24-wöchige Behandlung erhalten und Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert sind, sollen eine 48-wöchige Behandlung erhalten. Patienten, die trotz der initialen 24-wöchigen Therapie noch nachweisbare HCV-RNA-Spiegel haben, sollen die Therapie abbrechen, da es unwahrscheinlich ist, dass es bei ihnen bei fortgesetzter Therapie zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen kommt.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit CHB, die eine KOF über 0,54 m<sup>2</sup> haben, und für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren mit CHC, die eine KOF über 0,71 m<sup>2</sup> haben, sind die empfohlenen Dosen für Pegasys in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B und mit chronischer Hepatitis C**

Körperoberfläche (KOF) Bereich (m <sup>2</sup> )		Wöchentliche Dosis (Mikrogramm)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Bei Kindern und Jugendlichen können, basierend auf den Toxizitäten, Dosisanpassungen in bis zu drei Stufen vorgenommen werden, bevor eine Dosisunterbrechung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen wird (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C oder chronischer Hepatitis B**

Anfangsdosis (Mikrogramm)	Reduktion um 1 Stufe (Mikrogramm)	Reduktion um 2 Stufen (Mikrogramm)	Reduktion um 3 Stufen (Mikrogramm)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Empfehlungen zu Dosisanpassungen für Pegasys aufgrund von Toxizitäten bei Kindern und Jugendlichen mit CHB und CHC sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys aufgrund von Toxizitäten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B oder chronischer Hepatitis C**

Toxizität	Pegasys Dosisanpassung
Neutropenie	500 bis < 750 Zellen/mm <sup>3</sup> : sofortige Anpassung um 1 Stufe.  250 bis < 500 Zellen/mm <sup>3</sup> : Behandlungsunterbrechung bis $\geq 1\ 000$ Zellen/mm <sup>3</sup> , dann Wiederaufnahme der Behandlung mit Dosisanpassungen um 2 Stufen und Überprüfung.  < 250 Zellen/mm <sup>3</sup> (oder febrile Neutropenie): Behandlung abbrechen.
Thrombozytopenie	Thrombozyten 25 000 bis < 50 000 Zellen/mm <sup>3</sup> : Dosisanpassung um 2 Stufen. Thrombozyten < 25 000 Zellen/mm <sup>3</sup> : Behandlung abbrechen.
Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)	Bei anhaltenden Erhöhungen oder bei Anstiegen $\geq 5$ , aber < $10 \times$ über der Obergrenze der Normalwerte (ULN): Reduzieren der Dosis um 1 Stufe und wöchentliche Überprüfung der ALT-Spiegel, um sicherzustellen, dass diese stabil sind oder absinken.  Bei anhaltenden ALT-Spiegeln $\geq 10 \times$ ULN: Behandlung abbrechen.

*Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen – Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin*

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit CHC ist die empfohlene Dosis von Ribavirin vom Körpergewicht des Patienten abhängig. Die Zieldosis beträgt 15 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Dosen täglich. Für Kinder und Jugendliche, die 23 kg oder mehr wiegen, ist ein Dosierungsplan für Ribavirin 200-mg-Tabletten in Tabelle 7 aufgeführt. Weder Patienten noch Betreuungspersonen dürfen versuchen, die 200-mg-Tabletten zu halbieren.

**Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen für Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit chronischer Hepatitis C**

Körpergewicht kg	Ribavirin-Tagesdosis (ca. 15 mg/kg/Tag)	Ribavirin-Tablettenanzahl
23-33	400 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 1 × 200-mg-Tabletten abends
34-46	600 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends
47-59	800 mg/Tag	2 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends
60-74	1 000 mg/Tag	2 × 200-mg-Tabletten morgens 3 × 200-mg-Tabletten abends
≥ 75	1 200 mg/Tag	3 × 200-mg-Tabletten morgens 3 × 200-mg-Tabletten abends

Es ist wichtig zu beachten, dass Ribavirin niemals als Monotherapie verabreicht werden darf. Sofern es keine anderen Hinweise gibt, sollen zur Behandlung aller anderen Toxizitäten die Empfehlungen für Erwachsene befolgt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen werden mit der Ribavirin-Behandlung in Verbindung stehende Toxizitäten, wie z. B. behandlungsbedingte Anämie, durch Reduktion der Standarddosis behandelt. Die Stufen der Dosisreduktion sind in Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C**

Standarddosis (ca. 15 mg/kg/Tag)	Eine Dosisanpassungsstufe (ca. 7,5 mg/kg/Tag)	Ribavirin-Tablettenanzahl
400 mg/Tag	200 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens
600 mg/Tag	400 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 1 × 200-mg-Tabletten abends
800 mg/Tag	400 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 1 × 200-mg-Tabletten abends
1 000 mg/Tag	600 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends
1 200 mg/Tag	600 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Eine Anpassung der empfohlenen Dosierung von 180 Mikrogramm einmal wöchentlich ist bei älteren Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine reduzierte Dosis von 135 Mikrogramm einmal wöchentlich wird für erwachsene Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung sollten die Patienten überwacht werden, und bei Auftreten von Nebenwirkungen muss die Dosierung von Pegasys entsprechend reduziert werden.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Es konnte gezeigt werden, dass Pegasys bei Patienten mit kompensierter Zirrhose (z.B. Child-Pugh-Klassifikation A) wirksam und unbedenklich ist. Pegasys wurde bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose (z.B. Child-Pugh-Klassifikation B oder C oder blutende Ösophagusvarizen) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Die Child-Pugh-Klassifikation unterteilt die Patienten in die Gruppen A, B und C, oder „leicht“, „mäßig“ und „schwer“, entsprechend den Punktwerten 5 - 6, 7 - 9 bzw. 10 - 15.

#### **Modifiziertes Bewertungsschema**

Bewertung	Grad der Abweichung	Punktwert
Enzephalopathie	keine	1
	Stufe 1 - 2	2
	Stufe 3 - 4*	3
Aszites	nicht vorhanden	1
	schwach	2
	mäßig	3
Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 2	1
	2,0 - 3	2
	> 3	3
(SI Einheit = $\mu$ mol/l)	< 34	1
	34 - 51	2
	> 51	3
Serum-Albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5 - 2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7 - 2,3	2
	> 2,3	3

\*Einteilung nach Trey, Burns und Saunders (1966)

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Pegasys bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren mit CHC oder bei Kindern und Jugendlichen, die zuvor nicht angemessen behandelt werden konnten, vor. Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen mit HCV/HIV-Koinfektion oder mit Nierenfunktionsstörung vor.

#### Art der Anwendung

Pegasys wird subkutan in den Bauch oder Oberschenkel injiziert. In klinischen Studien war die Verfügbarkeit von Pegasys verringert, wenn es in den Arm appliziert wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Für die Zubereitung von Pegasys sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Pegasys ist für die Verabreichung durch den Patienten oder eine Pflegeperson vorgesehen. Eine Durchstechflasche darf nur von einer Person verwendet werden und ist zum einmaligen Gebrauch.

Eine angemessene Unterweisung wird für Personen, die nicht zum medizinischen Fachpersonal gehören, und die dieses Arzneimittel anwenden, empfohlen. Der Patient muss sich genau an die im Umkarton enthaltene Beilage „Wie Sie Pegasys injizieren“ halten.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hepatitis als Autoimmunerkrankung
- Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompenzierte Leberzirrhose
- Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4)

- HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert  $\geq 6$ , es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde
- Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5).
- Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitt 4.4 zu Benzylalkohol)
- Kinder und Jugendliche mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuchen.

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

**Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):** Schwerwiegende zentralnervöse Wirkungen, vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind bei einigen Patienten während der Pegasys Behandlung und sogar auch nach Beendigung der Behandlung, vor allem während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit, beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet, wie zum Beispiel Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrung und Veränderungen des Geisteszustandes sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Alle Patienten sollten sorgfältig auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen überwacht werden. Falls Symptome psychiatrischer Erkrankungen auftreten, muss sich der verschreibende Arzt der möglichen Schwere dieser unerwünschten Wirkungen bewusst sein und die Notwendigkeit geeigneter therapeutischer Maßnahmen in Erwägung ziehen. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizidabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Pegasys abzubrechen, den Patienten weiterhin zu beobachten und, soweit erforderlich, psychiatrisch behandeln zu lassen.

*Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen:* Falls die Behandlung mit Pegasys bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, wenn eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Patienten mit Suchtmittelmissbrauch:* HCV-infizierte Patienten, bei denen gleichzeitig ein Suchtmittelmissbrauch (Alkohol, Cannabis usw.) besteht, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen oder eine Verschlimmerung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen, wenn sie mit alfa-Interferon behandelt werden. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit einem alfa-Interferon als notwendig befunden wird, sollte vor Behandlungsbeginn das Bestehen gleichzeitiger psychiatrischer Erkrankungen und das Potenzial für den Missbrauch anderer Suchtmittel sorgfältig bewertet und entsprechend behandelt werden. Falls notwendig, sollte ein interdisziplinärer Ansatz mit psychologischer Betreuung oder einem Suchtspezialisten in Erwägung gezogen werden, um den Patienten zu beurteilen, zu behandeln und nachzubeobachten. Die Patienten sollten während der Behandlung und auch nach Behandlungsende engmaschig überwacht werden. Eine frühe Intervention bei Wiederauftreten oder Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen und Suchtmittelmissbrauch wird empfohlen.

### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit Pegasys allein oder in Kombination mit Ribavirin kam es bei Patienten zwischen 3 und 17 Jahren häufig zu Gewichtsverlust und Wachstumsverzögerung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte vorsichtig gegenüber den bei Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien beobachteten Sicherheitsdaten von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es ist wichtig zu beachten, dass die Therapie mit Pegasys allein oder in Kombination mit Ribavirin zu einer Wachstumsverzögerung während der Behandlung führte, deren Reversibilität ungewiss ist.

Das Risiko einer Wachstumsverzögerung sollte gegen die Krankheitscharakteristika des Kindes, darunter Nachweise einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Komorbiditäten, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen können (wie z.B. eine HIV-Koinfektion), sowie prognostische Faktoren für das Therapieansprechen abgewogen werden (für HBV-Infektionen hauptsächlich HBV-Genotyp und ALT-Spiegel, für HCV-Infektionen hauptsächlich HCV-Genotyp und HCV-RNA-Spiegel) (siehe Abschnitt 5.1).

Wann immer möglich sollte das Kind nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden, damit das Risiko einer Wachstumsverzögerung verringert ist. Es gibt keine Daten zu Langzeitwirkungen auf die sexuelle Reife.

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Laboruntersuchungen vor und während der Therapie

Vor Beginn einer Therapie mit Pegasys empfiehlt es sich, bei jedem Patienten die Standardtests für die Blutwerte und die biochemischen Parameter durchzuführen.

Die folgenden Angaben können als Ausgangswerte für die Einleitung einer Therapie gelten:

- Thrombozytenzahl  $\geq 90\ 000$  Zellen/mm<sup>3</sup>
- absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1\ 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>
- ausreichend kontrollierte Schilddrüsenfunktion (TSH und T4)

Hämatologische Tests müssen nach 2 und 4 Wochen wiederholt werden, und biochemische Tests müssen nach 4 Wochen durchgeführt werden. Im Verlauf der Therapie müssen zusätzliche Tests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (einschließlich Blutzuckerkontrolle).

In klinischen Prüfungen war während der Therapie mit Pegasys eine Abnahme sowohl der Leukozytenzahl als auch der absoluten Neutrophilenzahl zu beobachten, die üblicherweise innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen eintrat (siehe Abschnitt 4.8). Eine weitere Abnahme nach 8-wöchiger Therapie war selten. Die Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl war bei Dosisenkung oder Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.2). Die Neutrophilenwerte erreichten bei den meisten Patienten nach 8 Wochen Normalwerte und kehrten bei allen Patienten nach etwa 16 Wochen auf die Ausgangswerte zurück.

Die Therapie mit Pegasys ist mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl in Verbindung gebracht worden, die jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraums in der Nachbehandlungsphase wieder Vorbehandlungswerte erreichte (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen kann eine Änderung der Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Das Auftreten einer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei bis zu 15 % der Patienten mit CHC beobachtet, die in klinischen Studien mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin behandelt worden waren. Die Häufigkeit hängt von der Behandlungsdauer und der Ribavirin-Dosis ab (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für die Entwicklung einer Anämie ist bei weiblichen Patienten höher.

Vorsicht ist geboten, wenn Pegasys in Kombination mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen angewendet wird.

Das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression, innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung eines Peginterferons und Ribavirin zusammen mit Azathioprin, ist in der Literatur berichtet worden. Diese Myelotoxizität war nach Absetzen der antiviralen HCV-Therapie und Azathioprin innerhalb von 4 bis 6 Wochen reversibel und trat nach Wiederaufnahme einer der beiden Behandlungen nicht erneut auf (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie bei Patienten mit CHC, die auf eine vorhergegangene Behandlung nicht angesprochen haben, ist bei den Patienten, welche die vorhergegangene Behandlung wegen hämatologischer Nebenwirkungen abgebrochen hatten, nicht ausreichend untersucht worden. Ärzte, die eine Behandlung dieser Patienten in Betracht ziehen, sollten sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Wiederbehandlung abwägen.

### Endokrines System

Bei Anwendung von alfa-Interferonen, einschließlich Pegasys, wurden Schilddrüsenfunktionsstörungen bzw. eine Verschlechterung bestehender Schilddrüsenstörungen beschrieben. Vor Beginn einer Therapie mit Pegasys müssen die TSH- und die T4-Werte bestimmt werden. Die Therapie mit Pegasys kann begonnen oder fortgesetzt werden, wenn die TSH-Werte medikamentös im Normbereich gehalten werden können. Die TSH-Werte müssen im Verlauf der Behandlung bestimmt werden, wenn der Patient klinische Anzeichen entwickelt, die auf eine mögliche Schilddrüsendysfunktion hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Behandlung mit Pegasys wurden Hypoglykämie, Hyperglykämie und Diabetes mellitus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Krankheitsbildern, die medikamentös nicht wirksam kontrolliert werden können, sollten keine Monotherapie mit Pegasys und keine Kombinationstherapie mit Pegasys/Ribavirin beginnen. Patienten, die während der Behandlung derartige Krankheitsbilder entwickeln und diese medikamentös nicht kontrolliert werden können, sollten die Behandlung mit Pegasys oder Pegasys/Ribavirin abbrechen.

### Herz-Kreislauf-System

Hypertonie, supraventrikuläre Arrhythmien, Stauungsinsuffizienz, Schmerzen im Brustkorb und Myokardinfarkt sind bei einer Therapie mit alfa-Interferonen einschließlich Pegasys in Verbindung gebracht worden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Pegasys ein Elektrokardiogramm erstellt wird. Falls eine Verschlechterung des kardiovaskulären Status eintritt, muss die Therapie abgesetzt oder beendet werden. Sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine Anämie auftreten, kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Ribavirin erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktion

Bei Patienten, die im Laufe der Behandlung Anzeichen einer Leberdekomensation entwickeln, muss Pegasys abgesetzt werden. Unter Pegasys wurden, auch bei virologischem Ansprechen, Erhöhungen der ALT-Konzentrationen über die Ausgangswerte hinaus beobachtet. Kommt es trotz Dosisreduktion zu einem progredienten und klinisch signifikanten Anstieg des ALT-Spiegels oder einem gleichzeitigen direkten Bilirubin-Anstieg, so muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Im Gegensatz zur CHC ist bei CHB eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung nicht ungewöhnlich und durch vorübergehende und möglicherweise signifikante Anstiege der Serum-ALT charakterisiert. In klinischen Studien mit Pegasys bei HBV wurde ein deutlicher Anstieg der Transaminasen von leichten Veränderungen bei anderen Leberfunktionsparametern begleitet, ohne Hinweis auf eine hepatische Dekompensation. In etwa der Hälfte der Fälle überstiegen die Spitzenwerte das 10-Fache des oberen Normalwertes. Die Pegasys Dosis wurde bis zum Abklingen der Transaminasenspitzen reduziert oder abgesetzt, während die Behandlung in den Zwischenzeiten unverändert fortgesetzt wurde. Eine häufigere Überwachung der Leberfunktion wurde in jedem Fall empfohlen.

### Überempfindlichkeit

Schwere, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchialverengung, Anaphylaxie) wurden während einer Therapie mit alfa-Interferonen selten beobachtet. In diesem Fall muss die Therapie abgebrochen und umgehend eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Vorübergehende Exantheme machen eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich.

### Autoimmunerkrankung

Es ist über die Entwicklung von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen unter der Behandlung mit alfa-Interferonen berichtet worden. Patienten mit einer Prädisposition für Autoimmunerkrankungen unterliegen einem erhöhten Risiko. Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Autoimmunerkrankung sollten sorgfältig untersucht werden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Interferon-Therapie muss neu eingeschätzt werden (siehe auch *Endokrines System* in den Abschnitten 4.4 und 4.8).

Über Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH-Syndrom) ist bei Patienten mit CHC berichtet worden, die mit Interferon behandelt wurden. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse Entzündungserkrankung, welche die Augen, das Gehörssystem, die Hirnhaut und die Haut betrifft. Wenn ein VKH-Syndrom vermutet wird, sollte die antivirale Behandlung abgebrochen und eine Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Fieber/Infektionen

Obwohl Fieber, möglicherweise in Verbindung mit grippeähnlichen Symptomen, während einer Interferon-Therapie häufig gemeldet wird, müssen andere Ursachen für persistierendes Fieber, insbesondere schwere Infektionen (bakteriell, viral, fungal) ausgeschlossen werden, vor allem bei Patienten mit Neutropenie. Es wurde über schwerwiegende Infektionen (bakteriell, viral, fungal) und Sepsis während der Behandlung mit alfa-Interferonen, einschließlich Pegasys, berichtet. Eine geeignete Therapie gegen die Infektion sollte sofort begonnen und ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Okuläre Veränderungen

Bei Pegasys wurde in seltenen Fällen über Retinopathien einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, Papillenödem, Optikusneuropathie und retinalen Arterien- bzw. Venenverschluss berichtet, was zum Verlust des Sehvermögens führen kann. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Jeder Patient, der über eine Minderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, muss sofort einer vollständigen Augenuntersuchung unterzogen werden. Bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit vorbestehenden ophthalmologischen Störungen (z.B. diabetische oder hypertensive Retinopathie) sollten während der Behandlung mit Pegasys wiederholt Augenuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Pegasys muss bei den Patienten abgebrochen werden, bei denen Augenerkrankungen neu auftreten oder sich verschlechtern.

## Pulmonale Veränderungen

Während der Therapie mit Pegasys wurden pulmonale Störungen wie Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Lungenentzündung und Pneumonitis beschrieben. Bei Auftreten persistierender oder nicht geklärter Lungeninfiltrate oder Lungenfunktionsstörungen muss die Behandlung abgebrochen werden.

## Erkrankungen der Haut

Die Anwendung von alfa-Interferonen wurde mit einer Exazerbation oder der Auslösung einer Psoriasis und Sarkoidose in Zusammenhang gebracht. Bei bestehender Psoriasis ist Pegasys mit Vorsicht einzusetzen. Bei der Entstehung oder Verschlechterung von Psoriasis-Läsionen muss ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

## Transplantation

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin wurde bei Patienten nach einer Transplantation der Leber oder anderer Organe nicht untersucht. Transplantatabstoßungen der Leber und der Niere wurden im Zusammenhang mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet.

## HIV-HCV-Koinfektion

Bitte informieren Sie sich in der jeweiligen Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit der HCV-Therapie angewendet werden, über produktspezifische Toxizitäten und das Potenzial für überschneidende Toxizitäten mit Pegasys, mit oder ohne Ribavirin, sowie über deren Beherrschung. In der Studie NR15961, in der Patienten gleichzeitig mit Stavudin und einer Interferon-Therapie mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, betrug die Inzidenz für Pankreatitis und/oder Lactatazidose 3 % (12/398).

Patienten mit einer HIV-Begleitinfektion, die eine hoch dosierte antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Lactatazidose zu entwickeln. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Pegasys und Ribavirin zusätzlich zu einer HAART-Therapie verabreicht werden (siehe Fachinformation von Ribavirin).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können bei der Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Interferonen, einschließlich Pegasys, ein erhöhtes Risiko haben, eine Leberdekompensation zu entwickeln, möglicherweise mit Todesfolge. Ausgangswerte bei Zirrhose-Patienten mit einer Koinfektion, die mit einer Leberdekompensation assoziiert sein können, umfassen: erhöhtes Serum-Bilirubin, vermindertes Hämoglobin, erhöhte alkalische Phosphatase oder verminderte Thrombozytenzahl und die Behandlung mit Didanosin (ddI).

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung müssen koinfizierte Patienten eng auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation (einschließlich Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, eingeschränkte hepatische Synthesefunktion; z.B. Child-Pugh-Punktwert von 7 oder größer) überwacht werden. Der Child-Pugh-Punktwert kann durch Faktoren, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen (d. h. indirekte Hyperbilirubinämie, erniedrigtes Albumin), beeinflusst werden und ist nicht unbedingt der hepatischen Dekompensation zuzuschreiben. Die Behandlung sollte bei Patienten mit hepatischer Dekompensation sofort abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer HIV-HCV-Koinfektion und CD4-Zahlen unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup> liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Deshalb ist bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen Vorsicht geboten.

## Dentale und periodontale Erkrankungen

Dentale und periodontale Erkrankungen, die zu einem Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Des Weiteren könnte während einer Langzeitbehandlung mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin Mundtrockenheit eine schädigende Wirkung auf die Zähne und die Schleimhäute des Mundes haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und sich regelmäßig einer zahnärztlichen Untersuchung unterziehen. Außerdem können einige Patienten unter Erbrechen leiden. Im Falle einer solchen Reaktion sollte man ihnen raten, ihren Mund anschließend gründlich auszuspülen.

## Anwendung der Peginterferon-Monotherapie als langzeitige Erhaltungstherapie (nicht genehmigte Anwendung)

In einer randomisierten kontrollierten US-Studie (HALT-C) wurden HCV-Patienten verschiedener Fibrosegrade, die auf eine vorherige Therapie nicht angesprochen hatten und die während eines 3,5-jährigen Behandlungszeitraums Pegasys 90 Mikrogramm/Woche als Monotherapie erhielten, untersucht. Es wurde keine signifikante Abnahme der Fibrose-Progressionsrate oder der damit verbundenen klinischen Ereignisse beobachtet.

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gaspig-Syndrom“) verbunden. Es darf nicht an Früh- oder Neugeborene verabreicht werden. Es kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren zu toxischen und anaphylaktoiden Reaktionen führen.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Anwendung von 180 Mikrogramm Pegasys einmal wöchentlich bei gesunden männlichen Probanden über 4 Wochen hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Mephenytoin, Dapson, Debrisoquin oder Tolbutamid. Daher hat Pegasys vermutlich keine Bedeutung für die *In-vivo*-Stoffwechselaktivitäten der Isoenzyme Cytochrom P450 3A4, 2C9, 2C19 und 2D6.

In derselben Studie wurde eine Zunahme der AUC für Theophyllin (Marker für die Aktivität von Cytochrom P450 1A2) um 25 % beobachtet, was eine Hemmung des Cytochrom P450 1A2 durch Pegasys belegt. Die Theophyllin-Serumkonzentrationen müssen überwacht und die Theophyllin-Dosierung bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin und Pegasys erhalten, entsprechend angepasst werden. Mit einer maximalen Interaktion zwischen Theophyllin und Pegasys ist nach einer Therapie mit Pegasys von mehr als vier Wochen zu rechnen.

## Patienten mit einer HCV- oder HBV-Monoinfektion

In einer pharmakokinetischen Studie mit 24 HCV-Patienten, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten (mittlere Dosis 95 mg; Dosisbereich 30 mg bis 150 mg), war die

Behandlung mit Pegasys 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich über 4 Wochen mit mittleren Methadonspiegeln verbunden, die 10 % bis 15 % über dem Ausgangswert lagen. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist unbekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Methadontoxizität hin überwacht werden. Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden.

Ribavirin, welches einen inhibitorischen Effekt auf die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase hat, kann mit dem Metabolismus von Azathioprin interferieren und möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen, die mit der Myelotoxizität bei Patienten, die mit Azathioprin behandelt worden waren, in Zusammenhang gebracht wurde. Die Anwendung von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Ribavirin und Azathioprin das potenzielle Risiko rechtfertigt, wird während der gleichzeitigen Anwendung mit Azathioprin eine enge hämatologische Überwachung empfohlen, um Anzeichen einer Myelotoxizität zu erkennen. Im Falle des Auftretens einer Myelotoxizität sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse von pharmakokinetischen Auswertungen innerhalb zulassungsrelevanter Phase-III-Studien zeigten keine Interaktionen zwischen Lamivudin und Pegasys bei HBV-Patienten oder zwischen Pegasys und Ribavirin bei HCV-Patienten.

Eine klinische Studie zur Prüfung der Kombination von Telbivudin 600 mg täglich mit pegyliertem Interferon alfa-2a, 180 Mikrogramm einmal in der Woche als subkutane Injektion zur Behandlung von HBV ergab Hinweise, dass die Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Die hierfür verantwortlichen Ursachen sind unbekannt. Daher kann die gleichzeitige Behandlung mit Telbivudin und anderen Interferonen (pegyliert oder Standard) ein erhöhtes Risiko bedingen. Darüber hinaus ist der Nutzen einer Kombination von Telbivudin mit Interferon alfa (pegyliert oder Standard) derzeit nicht nachgewiesen. Deshalb ist die Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### HIV-HCV koinfizierte Patienten

Bei 47 HIV-HCV koinfizierten Patienten, die eine 12-wöchige pharmakokinetische Substudie abschlossen, um die Wirkung von Ribavirin auf die intrazelluläre Phosphorylierung einiger nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer (Lamivudin und Zidovudin oder Stavudin) zu prüfen, gab es keinen ersichtlichen Hinweis auf Wechselwirkungen. Jedoch waren die Konfidenzintervalle wegen der hohen Variabilität sehr weit. Die Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin schien bei gleichzeitiger Gabe von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) nicht beeinflusst zu werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Die Verfügbarkeit von Didanosin oder seinem aktiven Metaboliten (Dideoxyadenosin 5'-triphosphat) ist *in vitro* erhöht, wenn Didanosin gleichzeitig mit Ribavirin verabreicht wird. Fälle von tödlichem Leberversagen, ebenso wie periphere Neuropathie, Pankreatitis und symptomatische Hyperlactatämie/Lactatazidose sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Ribavirin berichtet worden.

Die Verschlimmerung einer durch Ribavirin verursachten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil des Schemas der HIV-Behandlung war, wenngleich der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin in einem antiretroviralen Therapieschema zu ersetzen, auch wenn dieses schon eingesetzt wird. Dies wäre besonders bei Patienten wichtig, die in der Vorgeschichte eine durch Zidovudin induzierte Anämie aufweisen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Peginterferon alfa-2a bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pegasys darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Peginterferon alfa-2a/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Peginterferon alfa-2a auf die weibliche Fertilität vor. Bei der Verabreichung von Peginterferon alfa-2a an weibliche Affen wurde eine Verlängerung des Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### *Anwendung mit Ribavirin*

Signifikante teratogene und/oder embryotoxische Effekte sind bei allen gegen Ribavirin exponierten Tierspezies gezeigt worden. Eine Ribavirin-Therapie ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Pegasys 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 Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

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

Pegasys hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Benommenheit, Verwirrung, Somnolenz oder Müdigkeit auftreten, müssen angehalten werden, weder aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen noch Maschinen zu bedienen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten*

In klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen und einer 24-wöchigen Nachbeobachtung war das Sicherheitsprofil von Pegasys bei CHB dem Sicherheitsprofil bei CHC ähnlich. Mit Ausnahme von Fieber war die Häufigkeit der berichteten unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten mit CHB, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden, deutlich niedriger als bei CHC-Patienten, die ebenfalls mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden (siehe Tabelle 9). Unerwünschte Ereignisse traten bei 88 % der mit Pegasys behandelten Patienten auf im Vergleich zu 53 % bei Patienten in der Lamivudin-Vergleichsgruppe, während bei 6 % der mit Pegasys behandelten Patienten und bei 4 % der mit Lamivudin behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Studien auftraten. Unerwünschte Ereignisse oder pathologisch veränderte Laborwerte führten bei 5 % der Patienten zum Behandlungsabbruch mit

Pegasys, während weniger als 1 % der Patienten die Behandlung mit Lamivudin aus diesen Gründen abbrachen. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose, die die Behandlung abbrachen, war in jeder Behandlungsgruppe ähnlich zur Gesamtpopulation.

#### *Chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten*

Die Häufigkeit und der Schweregrad der am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Pegasys sind vergleichbar mit denen, über die bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2a berichtet wurde (siehe Tabelle 9). Die bei der Anwendung von 180 Mikrogramm Pegasys am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren meist leicht bis mäßig schwer und ließen sich ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch beherrschen.

#### *Chronische Hepatitis C bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen*

Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Pegasys in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen ähnlich wie das Sicherheitsprofil bei unvorbehandelten Patienten. In einer klinischen Studie mit Patienten, die zuvor auf pegyliertes Interferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen hatten und die eine 48- oder 72-wöchige Behandlung erhielten, betrug die Häufigkeit eines Abbruchs der Behandlung mit Pegasys und Ribavirin wegen unerwünschter Ereignisse oder auffälliger Laborwerte im 48-wöchigen Behandlungsarm 6 % bzw. 7 % und im 72-wöchigen Behandlungsarm 12 % bzw. 13 %. Gleichmaßen war bei Patienten mit Zirrhose oder mit dem Übergang zu einer Zirrhose die Häufigkeit des Abbruchs der Behandlung mit Pegasys und Ribavirin im 72-wöchigen Behandlungsarm höher (13 % bzw. 15 %) als im 48-wöchigen Behandlungsarm (6 % bzw. 6 %). Patienten, die eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin wegen hämatologischer Toxizität abgebrochen hatten, waren aus dieser Studie ausgeschlossen.

In einer anderen klinischen Studie wurden Patienten mit Nichtansprechen und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (Ishak Score von 3 bis 6) und niedrigen Thrombozytenausgangswerten von 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> über 48 Wochen behandelt. Folgende Auffälligkeiten hämatologischer Laborwerte wurden während der ersten 20 Wochen der klinischen Prüfung beobachtet: Anämie (26 % der Patienten hatten einen Hämoglobinwert < 10 g/dl), Neutropenie (30 % hatten eine absolute Neutrophilenzahl < 750 Zellen/mm<sup>3</sup>) und Thrombozytopenie (13 % hatten eine Thrombozytenzahl < 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup>), (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Chronische Hepatitis C und HIV-Koinfektion*

Bei HIV-HCV koinfizierten Patienten sind die Profile der klinischen Nebenwirkungen, über die bei Pegasys als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Ribavirin berichtet wurde, ähnlich den Profilen, die bei Patienten mit alleiniger HCV-Infektion beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen wurden bei  $\geq 1\%$  bis  $\leq 2\%$  der HIV-HCV-Patienten, die mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, berichtet: Hyperlactazidämie/Lactatazidose, Influenza, Pneumonie, Affektlabilität, Apathie, Tinnitus, pharyngolaryngeale Schmerzen, Lippenentzündung, erworbene Lipodystrophie und Chromaturie. Die Behandlung mit Pegasys war mit einer Abnahme der absoluten CD4+ Zellzahlen innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden, ohne prozentuale Abnahme der CD4+ Zellen. Die Abnahme der CD4+ Zellzahlen war nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie reversibel. Die Anwendung von Pegasys hatte keinen erkennbar negativen Einfluss auf die Kontrolle der HI-Virämie während der Therapie oder danach. Begrenzte Sicherheitsdaten sind bei koinfizierten Patienten mit einer CD4+ Zellzahl < 200/mm<sup>3</sup> verfügbar.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 9 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die bei der Pegasys Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit CHB oder CHC und in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC berichtet wurden. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nachfolgend nach Häufigkeit angegeben: 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Bei

Spontanberichten zu Nebenwirkungen nach der Markteinführung ist die Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

**Tabelle 9: Nebenwirkungen, über die bei der Pegasys Monotherapie bei CHB oder CHC oder in Kombination mit Ribavirin bei CHC-Patienten in klinischen Prüfungen oder nach der Zulassung berichtet wurden**

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegent-lich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen		Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, orale Candida- mykose, Herpes simplex, fungale, virale und bakterielle Infektionen	Pneumonie, Hautinfek- tionen	Endokardi- tis, Otitis externa		Sepsis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildun- gen (einschl. Zysten und Polypen)			Lebertumor			
Erkrankun- gen des Blutes und des Lymph- systems		Thrombozyto- penie, Anämie, Lymphadeno- pathie		Panzytopenie	Aplastische Anämie	Isolierte Aplasie der Erythropoese (pure red cell aplasia, PRCA)
Erkrankun- gen des Immun- systems			Sarkoidose, Thyreoiditis	Anaphyla- xie, systemi- scher Lupus erythe- matodes, rheumatoide Arthritis	Idiopathi- sche oder thrombo- thrombo- zytopeni- sche Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentrans- plantaten, Vogt- Koyanagi- Harada-Syndrom
Endokrine Erkrankun- gen		Hypothyreose, Hyperthyreose	Diabetes	Diabetische Ketoazidose		
Stoffwech- sel- und Ernährungs- störungen	Anorexie		Dehydration			
Psychiatri- sche Erkrankun- gen	Depres- sion*, Angstgefühl, Schlaflosig- keit*	Aggressivität, Stimmungs- schwankun- gen, emotionale Verstimmung, Nervosität, verminderte Libido	Selbstmord- gedanken, Halluzina- tionen	Selbstmord, psychotic- sche Erkrankun- gen		Manie, bipolare Störungen, Mordgedanken

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit*, Konzentrationschwäche	Synkopen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schwäche, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörungen, Alpträume, Somnolenz	Periphere Neuropathie	Koma, Konvulsionen, Fazialislähmung		Zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen		Verschwommensehen, Augenschmerzen, Augenentzündung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuropathie, Papilloedem, retinale Gefäßstörung, Retinopathie, Hornhautulcus	Verlust des Sehvermögens	Seröse Netzhautablösung, Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Ohrenschmerzen	Gehörverlust			
Herzerkrankungen		Tachykardie, periphere Ödeme, Palpitationen		Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Angina pectoris, Arrhythmien, Vorhofflimmern, Perikarditis, supraventrikuläre Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Erröten	Bluthochdruck	Hirnblutungen, Vaskulitis		Periphere Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Nasopharyngitis, Sinussekretstauungen, Nasensekretstauungen, Rhinitis, rauher Hals	Pfeifendes Atmen	Interstitielle Pneumonitis einschließlich letalem Ausgang, Lungenembolie		Pulmonale arterielle Hypertonie <sup>§</sup>

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö*, Übelkeit*, Abdominalschmerzen*	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Mundgeschwüre, Zahnfleischbluten, Glossitis, Stomatitis, Flatulenz, Mundtrockenheit	Magen-Darmblutungen	Peptisches Ulkus, Pankreatitis		Ischämische Colitis, Pigmentierung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Leberversagen, Cholangitis, Fettleber		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut	Psoriasis, Urtikaria, Ekzem, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Hauterkrankungen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Nachtschweiß			Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe		Myositis		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Niereninsuffizienz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegent-lich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Fieber, Rigor*, Schmerzen*, Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Applika- tionsstelle*, Reizbarkeit*	Schmerzen im Brustkorb, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallun- gen, Durstempfin- dung				
Untersu- chungen		Gewichts- verlust				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen				Überdosis gleichzeitig eingenom- mener Substanzen		

\*Diese Nebenwirkungen traten häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Patienten mit chronischer Hepatitis B auf, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden.

§Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Pulmonale arterielle Hypertonie*

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.

### *Laborwerte*

Die Behandlung mit Pegasys war mit veränderten Laborwerten verbunden: erhöhte ALT, erhöhtes Bilirubin, Störungen des Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie), Hyperglykämie, Hypoglykämie sowie erhöhte Triglyzeridspiegel (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl bei der Pegasys Monotherapie als auch bei der Kombinationsbehandlung mit Ribavirin führten erhöhte ALT-Spiegel bei bis zu 2 % der Patienten zu einer Dosisanpassung oder zu einem Abbruch der Therapie.

Die Therapie mit Pegasys war mit abnehmenden Werten hämatologischer Parameter verbunden (Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und Hämoglobin), wobei im Allgemeinen durch Dosisanpassung eine Besserung bzw. nach Absetzen der Therapie innerhalb von 4 bis 8 Wochen eine Rückkehr zu den Werten vor Behandlungsbeginn erzielt wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Mäßige (absoluter Neutrophilenwert  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) bzw. schwere (absoluter Neutrophilenwert  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) Neutropenie wurde bei 24 % (216/887) bzw. bei 5 % (41/887) der Patienten beobachtet, die 48 Wochen mit Pegasys 180 Mikrogramm und Ribavirin 1 000/1 200 Milligramm behandelt wurden.

### *Anti-Interferon-Antikörper*

1 % - 5 % der Patienten, die mit Pegasys behandelt wurden, entwickelten neutralisierende Anti-Interferon-Antikörper. Wie bei anderen Interferonen war bei CHB eine höhere Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern zu sehen. Dies ging jedoch bei keiner Erkrankung mit einem Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens einher.

### *Schilddrüsenfunktion*

Unter der Therapie mit Pegasys kam es zu klinisch signifikanten Abweichungen der Schilddrüsenwerte, die klinische Maßnahmen erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die beobachtete Häufigkeit (4,9 %) bei Patienten, die Pegasys/Ribavirin (NV15801) erhalten haben, entsprach denen, die mit anderen Interferonen beobachtet wurden.

### *Laborwerte bei HIV-HCV koinfizierten Patienten*

Obwohl hämatologische Toxizitäten wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei HIV-HCV-Patienten häufiger auftraten, konnten diese in den meisten Fällen durch Dosisanpassung und den Gebrauch von Wachstumsfaktoren beherrscht werden und erforderten selten eine vorzeitige Beendigung der Behandlung. Ein Abfall der Neutrophilen unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> wurde bei 13 % bzw. 11 % der Patienten beobachtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Ein Abfall der Thrombozyten unter 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> wurde bei 10 % bzw. 8 % der Patienten beobachtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Über Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei 7 % bzw. 14 % der Patienten berichtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis B*

In einer klinischen Studie (YV25718) mit 111 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die 48 Wochen lang mit Pegasys behandelt wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen mit CHB und mit dem von Kindern und Jugendlichen mit CHC.

Die mittleren Änderungen der Z-Scores für Größe und Gewicht gegenüber den Ausgangswerten betragen in Woche 48 in Studie YV25718 bei den mit Pegasys behandelten Patienten -0,07 und -0,21 (n=108 beziehungsweise n=106) im Vergleich zu -0,01 und -0,08 (jeweils n=47) bei den unbehandelten Patienten. In Woche 48 der Behandlung mit Pegasys wurde eine Abnahme des Größen- oder Wachstumspercentils von mehr als 15 Percentilen bezogen auf die Standardwachstumskurven bei 6 % der Patienten für die Körpergröße und bei 13 % der Patienten für das Gewicht beobachtet, dagegen bei 2 % der Patienten für die Körpergröße und 9 % für das Gewicht der unbehandelten Patienten. Eine Wachstumserholung nach der Behandlung wurde bei der Mehrzahl der Patienten in Studien zur Kurzzeit- (81 % bis zu 2 Jahre) und Langzeitbeobachtung (82 % bis zu 5 Jahre) festgestellt.

#### *Chronische Hepatitis C*

In einer klinischen Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 5 bis 17 Jahren), die mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1), waren bei etwa einem Drittel der Patienten Dosisanpassungen erforderlich, am häufigsten wegen Neutropenie und Anämie. Im Allgemeinen war das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen. In der Studie mit Kindern und Jugendlichen waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten unter bis zu 48-wöchiger Kombinationsbehandlung mit Pegasys und Ribavirin grippeähnliche Erkrankung (91 %), Kopfschmerzen (64 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (56 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (45 %). In Tabelle 10 sind die in dieser Behandlungsgruppe (n = 55) berichteten Nebenwirkungen vollständig aufgelistet. Sieben Patienten, die über 48 Wochen eine Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin erhielten, brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (Depression, abnormale Befunde bei psychiatrischen Untersuchungen, vorübergehende Erblindung, retinale Exsudate, Hyperglykämie, Typ-1-Diabetes und Anämie). Die meisten in der Studie berichteten Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Schwere Nebenwirkungen wurden bei zwei Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe mit Pegasys und Ribavirin berichtet (Hyperglykämie und Cholezystektomie).

Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern und Jugendlichen, die mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin behandelt

wurden, war nach 48 Wochen Behandlung die Gewichtszunahme und das Größenwachstum im Vergleich zu den Ausgangswerten verzögert. Die Perzentile der altersgemäßen Gewichts- und Größenverteilung der Patienten nahm während der Behandlung gegenüber der Standardbevölkerung ab. Am Ende der 2-jährigen Nachbeobachtungsphase waren die meisten Patienten wieder innerhalb der Gewichts- und Größenwachstumsperzentile, die auf den Normverläufen der Ausgangswerte basieren (das mittlere Perzentil für das Gewicht lag zu Studienbeginn bei 64 % und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 60 %; das mittlere Perzentil für die Körpergröße lag zu Studienbeginn bei 54 % und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 56 %). Bei Behandlungsende kam es bei 43 % der Patienten zu einer Abnahme der Gewichtsperzentile um 15 Perzentile oder mehr und bei 25 % (13 von 53) kam es zu einer Abnahme der Wachstumsperzentile um 15 Perzentile oder mehr bezogen auf die Standard-Wachstumskurven. 2 Jahre nach der Behandlung blieben 16 % (6 von 38) der Patienten 15 oder mehr Perzentile unter ihrer Ausgangsgewichtskurve und 11 % (4 von 38) blieben 15 oder mehr Perzentile unter ihrer Ausgangswachstumskurve.

55 % (21 von 38) der Patienten, die die Ursprungsstudie abschlossen, wurden in die Langzeit-Nachbeobachtungsphase aufgenommen, die bis zu sechs Jahre nach Behandlungsende andauerte. Die Studie zeigte, dass eine zwei Jahre nach der Behandlung festgestellte Wachstumserholung auch sechs Jahre nach der Behandlung noch anhielt. Einige Patienten, die zwei Jahre nach Ende der Behandlung mehr als 15 Perzentile unterhalb ihrer erwarteten Größenkurve lagen, erreichten entweder sechs Jahre nach der Behandlung wieder ihrer Größenkurve vergleichbare Perzentile oder es wurde ein nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehender ursächlicher Faktor identifiziert. Die zur Verfügung stehenden Daten sind für die Schlussfolgerung, dass eine durch die Behandlung mit Pegasys bedingte Wachstumsverzögerung in allen Fällen reversibel ist, nicht ausreichend.

**Tabelle 10: Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit HCV-Infektion berichtet wurden, die in der Studie NV17424 Pegasys plus Ribavirin zugeteilt waren**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektiöse Mononukleose, Streptokokken-Pharyngitis, Influenza, virale Gastroenteritis, Candidiasis, Gastroenteritis, Zahnabszess, Hordeolum, Infektionen der Harnwege, Infektionen, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hyperglykämie, Typ 1 Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Depression, Angst, Halluzinationen, anormales Verhalten, Aggressionen, Wut, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Migräne
Augenerkrankungen		Vorübergehende Erblindung, retinale Exsudate, Sehschwäche, Augenirritation, Augenschmerzen, Augenjucken
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis, Übelkeit, aphtöse Stomatitis, orale Erkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Geschwollenes Gesicht, Arzneimittelexanthem

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Inkontinenz, Störungen im Harnwegssystem
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginaler Ausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Grippeähnliche Erkrankung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit, Fatigue	Pyrexie, Hämatom an der Einstichstelle in ein Blutgefäß, Schmerzen
Untersuchungen		Abnormale psychiatrische Beurteilung
Chirurgische und medizinische Eingriffe		Zahn ziehen, Cholezystektomie
Soziale Umstände		Erziehungsprobleme

#### *Laborwerte*

Ein Abfall des Hämoglobins, der Neutrophilen und der Thrombozyten oder eine Erhöhung der ALT-Werte kann eine Dosisreduktion oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Laborwertauffälligkeiten, die während der klinischen Studie aufgetreten sind, gingen kurz nach Beendigung der Behandlung 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Von Überdosierungen zwischen zwei Injektionen an aufeinanderfolgenden Tagen (anstatt eines wöchentlichen Intervalls) bis zur täglichen Injektion über 1 Woche (d. h. 1 260 Mikrogramm/Woche) ist berichtet worden. Bei keinem dieser Patienten traten ungewöhnliche oder schwerwiegende Ereignisse auf, die eine Beendigung der Behandlung notwendig machten. Bei Nierenzellkarzinom und chronischer myeloischer Leukämie wurden in klinischen Studien wöchentliche Dosen von bis zu 540 bzw. 630 Mikrogramm angewendet. Die dosisbegrenzenden toxischen Reaktionen waren Müdigkeit, erhöhte Leberenzyme, Neutropenie und Thrombozytopenie und sind typische Effekte einer Interferon-Therapie.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferon, ATC-Code: L03AB11

#### Wirkmechanismus

Die Konjugation des PEG-Bestandteiles (bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol]) an Interferon alfa-2a bildet das pegylierte Interferon alfa-2a (Pegasys). Pegasys zeigt *in vitro* die antiviralen und antiproliferativen Aktivitäten, die für Interferon alfa-2a charakteristisch sind.

Interferon alfa-2a wird mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] bis zu einem Substitutionsgrad von einem Mol Polymer/Mol Eiweiß konjugiert. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt etwa 60 000, wobei der Proteinanteil etwa 20 000 ausmacht.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Hepatitis C, die eine Therapie mit 180 Mikrogramm Pegasys erhalten und darauf ansprechen, nehmen die HCV-RNA-Spiegel biphasisch ab. Die erste Phase der Abnahme tritt 24 bis 36 Stunden nach der ersten Dosis von Pegasys ein, gefolgt von der zweiten Phase der Abnahme, die bei den Patienten mit anhaltendem Ansprechen über die nächsten 4 bis 16 Wochen fort dauert. Ribavirin hatte keinen signifikanten Effekt auf die anfängliche virale Kinetik während der ersten 4 bis 6 Wochen bei Patienten, die mit der Kombination von Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2a oder Interferon alfa behandelt wurden.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Chronische Hepatitis B*

#### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen

Eine auf Patientenebene durchgeführte Metaanalyse von 9 klinischen Studien mit Pegasys (n = 1 423) bei Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer CHB ergab, dass die HBsAg- und HBV-DNA-Spiegel in Woche 12 der Behandlung bei bestimmten Genotypen die Vorhersage eines Behandlungserfolges in Woche 24 nach Behandlung ermöglichen. Die statistischen Kenngrößen dieser Biomarker sind in Tabelle 11 dargelegt. Es kann kein einzelner Biomarker mit Cutoff identifiziert werden, der alle statistischen Kenngrößen (negativer Prognosewert [NPW], Sensitivität, Spezifität) und praktischen Überlegungen (Einfachheit, Zweckmäßigkeit) optimiert. Erwägungen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs sollten jeweils im Zusammenhang mit der klinischen Situation des Einzelfalls entschieden werden.

Bei Patienten mit HBeAg-positiver HBV-Infektion der Genotypen B und C, HBsAg > 20 000 IE/ml oder HBV-DNA > 8 log<sub>10</sub> IE/ml in Woche 12 nach Beginn der Behandlung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine HBeAg-Serokonversion und HBV-DNA < 2 000 IE/ml in Woche 24 nach Behandlung (NPW > 90 %) erreicht werden. Bei den HBV-Genotypen A und D war die Subgruppe zu klein für eine Auswertung.

Bei Patienten mit einer HBeAg-negativen HBV-Infektion vom Genotyp D, HBsAg > 20 000 IE/ml oder HBV-DNA > 6,5 log<sub>10</sub> IE/ml in Woche 12 nach Beginn der Behandlung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine HBV-DNA-Werte < 2 000 IE/ml und keine Normalisierung des ALT-Wertes in Woche 24 nach Behandlung erreicht werden. Die Subgruppe mit HBV-Genotyp A war zu klein für eine Auswertung. Für Patienten mit einer HBeAg-negativen HBV-Infektion vom Genotyp B oder -C kann kein Biomarker mit ausreichender Aussagekraft identifiziert werden.

Andere publizierte behandlungsrelevante Biomarker, die prädiktiv für einen Behandlungserfolg mit Pegasys sind, können in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 11: Aussagekraft einzelner Biomarker in Woche 12 der Behandlung von Patienten mit HBeAg-positiver oder HBeAg-negativer CHB nach Genotyp**

Genotyp	Cutoff (IE/ml)	NPW	Sensitivität	Spezifität
<b>HBeAg-positiv<sup>(a)</sup></b>				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log <sub>10</sub>	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log <sub>10</sub>	0,98	0,98	0,19
<b>HBeAg-negativ<sup>(a)</sup></b>				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6,5 log <sub>10</sub>	1,00	1,00	0,11

NPW= negativer prädiktiver Wert; Sensitivität = % aller Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben und auf die die Regeln für einen Behandlungsabbruch nicht zutreffen; Spezifität = % aller Patienten, die auf die Behandlung nicht angesprochen haben und auf die die Regeln für einen Behandlungsabbruch zutreffen

(a) Ein Ansprechen auf die Behandlung bei HBeAg-positiven Patienten war definiert als eine HBeAg-Serokonversion (definiert als Verlust von HBeAg und Vorhandensein von anti-HBe) + HBV-DNA < 2 000 IE/ml 6 Monate nach der Behandlung und ein Ansprechen auf die Behandlung bei HBeAg-negativen Patienten war definiert als eine HBV-DNA < 2 000 IE/ml + Normalisierung des ALT-Wertes 6 Monate nach der Behandlung.

Alle klinischen Studien rekrutierten Patienten mit CHB, die eine aktive virale Replikation, gemessen mittels HBV-DNA, erhöhte ALT-Spiegel und eine Leberbiopsie entsprechend einer chronischen Hepatitis, aufwiesen. Die Studie WV16240 rekrutierte Patienten, die HBeAg-positiv waren, während die Studie WV16241 Patienten rekrutierte, die HBeAg-negativ und Anti-HBe-positiv waren. In beiden Studien betrug die Behandlungsdauer 48 Wochen gefolgt von einer behandlungsfreien Nachbeobachtung von 24 Wochen. In beiden Studien wurde Pegasys und Placebo gegen Pegasys und Lamivudin und gegen Lamivudin alleine geprüft. In diesen Studien waren keine HBV-HIV koinfizierten Patienten eingeschlossen.

Die Ansprechraten in beiden Studien am Ende der Nachbeobachtung sind in Tabelle 12 dargestellt. In der Studie WV16240 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte HBeAg-Serokonversion und HBV-DNA unter 10<sup>5</sup> Kopien/ml. In der Studie WV16241 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte ALT-Normalisierung und HBV-DNA unter 2 × 10<sup>4</sup> Kopien/ml. Die HBV-DNA wurde mit dem COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR-Test (Nachweisgrenze 200 Kopien/ml) bestimmt.

Insgesamt hatten 283/1 351 der Patienten (21 %) eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose, 85/1 351 der Patienten (6 %) hatten eine Zirrhose. Bei der Ansprechrate gab es keinen Unterschied zwischen diesen Patienten und denen ohne fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose.

**Tabelle 12: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei chronischer Hepatitis B**

Ansprechparameter	HBeAg-positiv Studie WV16240			HBeAg-negativ/anti HBe-positiv Studie WV16241		
	Pegasys 180 Mikro- gramm  + Placebo  (n = 271)	Pegasys 180 Mikro- gramm  + Lamivudin 100 mg  (n = 271)	Lamivu- din 100 mg  (n = 272)	Pegasys 180 Mikro- gramm  + Placebo  (n = 177)	Pegasys 180 Mikro- gramm  + Lamivudin 100 mg  (n = 179)	Lamivu- din 100 mg  (n = 181)
HBeAg-Serokonversion	32 % <sup>#</sup>	27 %	19 %	-	-	-
HBV-DNA-Ansprechen*	32 % <sup>#</sup>	34 %	22 %	43 % <sup>#</sup>	44 %	29 %
ALT-Normalisierung	41 % <sup>#</sup>	39 %	28 %	59 % <sup>#</sup>	60 %	44 %
HBsAg-Serokonversion	3 % <sup>#</sup>	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

\* HBeAg-positive Patienten: HBV-DNA < 10<sup>5</sup> Kopien/ml

HBeAg-negative/anti HBe-positive Patienten: HBV-DNA < 2 × 10<sup>4</sup> Kopien/ml

# p-Wert (vs. Lamivudin) ≤ 0,01 (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test)

Das histologische Ansprechen war über alle drei Behandlungsgruppen in jeder Studie ähnlich; jedoch war es für Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung ein anhaltendes Ansprechen zeigten, signifikant wahrscheinlicher, auch eine histologische Verbesserung zu erreichen.

Alle Patienten, welche die Phase-III-Studie abschlossen, kamen für eine Langzeit-Folgestudie (WV16866) in Frage. Unter den Patienten der Studie WV16240, die Pegasys als Monotherapie erhielten und an der Langzeit-Folgestudie teilnahmen, betrug der Anteil der Patienten mit anhaltender HBeAg-Serokonversion 12 Monate nach Therapieende 48 % (73/153). Bei Patienten, die in der Studie WV16241 Pegasys als Monotherapie erhalten hatten, betrug der Anteil des HBV-DNA-Ansprechens und der ALT-Normalisierung 12 Monate nach Therapieende 42 % (41/97) bzw. 59 % (58/99).

### *Chronische Hepatitis C*

#### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen

Siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2.

#### Dosierung und Ansprechen bei Monotherapie

Die 180 Mikrogramm-Dosierung war bei zirrhotischen Patienten im direkten Vergleich mit 90 Mikrogramm mit länger anhaltendem virologischem Ansprechen verbunden, während in einer Studie bei nicht zirrhotischen Patienten bei Dosen von 135 Mikrogramm und 180 Mikrogramm sehr ähnliche Ergebnisse gefunden wurden.

#### Konfirmatorische klinische Studien bei unvorbehandelten erwachsenen Patienten

Bei allen klinischen Studien wurden Interferon-naive Patienten mit CHC ausgewählt, die durch nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel, erhöhte ALT-Spiegel (mit Ausnahme der Studie NR16071) und einer Leberbiopsie, die mit einer chronischen Hepatitis C übereinstimmte, gesichert war. In die Studie NV15495 wurden gezielt Patienten mit einer histologischen Diagnose für eine Zirrhose (etwa 80 %) oder einer beginnenden Zirrhose (etwa 20 %) aufgenommen. In der Studie NR15961 waren nur HIV-HCV koinfizierte Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 21). Diese Patienten hatten eine stabile HIV-Erkrankung und die mittlere CD4-T-Zellzahl lag bei etwa 500 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Zu den Behandlungsschemata für HCV-Patienten und HIV-HCV koinfizierte Patienten, zur Dauer der Behandlung und zu den Studienergebnissen siehe jeweils Tabellen 13, 14, 15 bzw. Tabelle 21. Virologisches Ansprechen wurde definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze, bestimmt mit dem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, Version 2.0 (Nachweisgrenze 100 Kopien/ml, entsprechend 50 Internationalen Einheiten/ml), und anhaltendes Ansprechen wurde definiert als negative Probe etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung.

**Tabelle 13: Virologisches Ansprechen bei CHC-Patienten**

	Pegasys Monotherapie				Pegasys Kombinationstherapie		
	Nicht zirrhotische und zirrhotische Patienten		Zirrhotische Patienten		Nicht zirrhotische und zirrhotische Patienten		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	<b>Pegasys</b> 180 Mikro-gramm  (n = 701) 48 Wochen	<b>Interfe- ron alfa-2a</b> 6 Mio.I.E./ 3 Mio.I.E. + 3 Mio.I.E.  (n = 478) 48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro-gramm  (n = 87) 48 Wochen	<b>Interferon alfa-2a</b> 3 Mio.I.E.  (n = 88) 48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro-gramm  + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  (n = 436) 48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro-gramm  + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  (n = 453) 48 Wochen	<b>Interfe- ron alfa- 2b</b> 3 Mio.I.E.  + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  (n = 444) 48 Wochen
Ansprechen bei Therapieende	55 % - 69 %	22 % - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Anhaltendes Ansprechen bei allen Genotypen	28 % - 39 %	11 % - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

\* 95 % Konfidenzintervall für die Differenz: 11 % bis 33 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,001

\*\* 95 % Konfidenzintervall für die Differenz: 3 % bis 16 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,003

Das virologische Ansprechen bei Patienten, die nur mit HCV infiziert sind und die mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezüglich Genotyp und Ausgangsviruslast in Tabelle 14 und bezüglich Genotyp, Ausgangsviruslast und raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 in Tabelle 15 zusammengefasst. Die Ergebnisse aus der Studie NV15942 bilden die Grundlage für eine Dosierungsempfehlung aufgrund der Genotypen, der Ausgangsviruslast und des virologischen Ansprechens in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 14 und 15).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata war grundsätzlich nicht durch die Ausbildung oder Nichtausbildung einer Zirrhose beeinflusst. Deshalb sind die Therapieempfehlungen für Genotyp 1, 2 oder 3 unabhängig von diesem Ausgangsparameter.

**Tabelle 14: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg  24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg  48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen	<b>Interferon</b> <b>alfa-2b</b> 3 Mio.I.E. + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen
<b>Genotyp 1</b>	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Niedrige Viruslast	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Hohe Viruslast	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
<b>Genotyp 2/3</b>	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Niedrige Viruslast	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Hohe Viruslast	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
<b>Genotyp 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 Wochen vs. Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg, 48 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 1,52 (1,07 bis 2,17), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,020

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 Wochen vs. Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,12 (1,30 bis 3,46), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,002

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen bei Genotyp 1 und 4 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden raschen virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in den Studien NV15942 und ML17131 beobachtet worden war (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15: Anhaltendes virologisches Ansprechen nach raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

	Studie NV15942		Studie ML17131
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 24 Wochen
<b>Genotyp 1</b> <b>rasches virologisches Ansprechen</b>	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niedrige Viruslast	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Hohe Viruslast	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
<b>Genotyp 1</b> <b>kein rasches virologisches Ansprechen</b>	24 % (21/87)	43 % (95/220)	–
Niedrige Viruslast	27 % (12/44)	50 % (31/62)	–
Hohe Viruslast	21 % (9/43)	41 % (64/158)	–
<b>Genotyp 4</b> <b>rasches virologisches Ansprechen</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Genotyp 4</b> <b>kein rasches virologisches Ansprechen</b>	(3/6)	(4/6)	–

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4 und HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 24.

Obwohl begrenzt, weisen Daten darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlung auf 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein könnte (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16: Rückfall nach virologischem Ansprechen am Ende der Behandlung in der Population mit raschem virologischem Ansprechen**

	Studie NV15942		Studie NV15801
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/1 200 mg 48 Wochen
<b>Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen</b>	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niedrige Viruslast	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Hohe Viruslast	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
<b>Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen</b>	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen bei Patienten mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in der Studie NV17317 beobachtet worden war (siehe Tabelle 17).

In der Studie NV17317 erhielten alle Patienten, welche mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, Pegasys 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 800 mg, randomisiert für die Behandlung entweder über 16 oder über 24 Wochen. Insgesamt ergab die 16-wöchige Behandlung ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65 %) als die 24-wöchige Behandlung (76 %) ( $p < 0,0001$ ).

Das anhaltende virologische Ansprechen, welches bei einer Behandlungsdauer von 16 und 24 Wochen erreicht wurde, wurde auch in einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und eine niedrige Ausgangsviruslast hatten (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17: Anhaltendes virologisches Ansprechen insgesamt und basierend auf raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

	Studie NV17317			p-Wert
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 16 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	
<b>Genotyp 2 oder 3</b>	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
<b>Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen</b>	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Niedrige Viruslast	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Hohe Viruslast	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Niedrige Viruslast =  $\leq 800\,000$  I.E./ml; hohe Viruslast =  $> 800\,000$  I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1 000/1 200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischem Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die Daten zeigen, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: Rückfall nach virologischem Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit einem raschen virologischen Ansprechen**

Studie NV17317				
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 16 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
<b>Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen</b>	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p < 0,0001
Niedrige Viruslast	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p = 0,04
Hohe Viruslast	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p = 0,0002

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Eine bessere Wirksamkeit von Pegasys im Vergleich zu Interferon alfa-2a zeigte sich auch beim histologischen Ansprechen. Dies schließt auch Patienten mit Zirrhose und/oder einer HIV-HCV-Koinfektion ein.

#### Chronische Hepatitis C bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Nichtansprechen

In der Studie MV17150 wurden Patienten, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, in vier verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert:

- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 60 Wochen
- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 36 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 72 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 48 Wochen

Alle Patienten erhielten Ribavirin (1 000 oder 1 200 mg/Tag) in Kombination mit Pegasys. Alle Behandlungsarme erfuhren eine 24-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtung.

Multiple Regression und gepoolte Gruppenanalysen, die den Einfluss von Behandlungsdauer und der Anwendung der Induktionsdosis bewerten, identifizierten die Behandlungsdauer von 72 Wochen eindeutig als den wesentlichen Treiber, um ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen. Unterschiede im anhaltenden virologischen Ansprechen, basierend auf Behandlungsdauer, Demographie und bestem Ansprechen auf vorhergegangene Behandlung sind in Tabelle 19 dargestellt.

**Tabelle 19: Virologisches Ansprechen und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin erhielten und in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigten. Die Patienten hatten auf eine vorhergegangene Behandlung mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen**

<b>Studie MV17150</b>			
	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>a</sup>  (n = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 Wochen (n = 473) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>b</sup>  (n = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen (n = 469) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>b</sup>  (n = 57)</b>
<b>Gesamt</b>	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niedrige Viruslast	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Hohe Viruslast	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
<b>Genotyp 1/4</b>	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niedrige Viruslast	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Hohe Viruslast	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
<b>Genotyp 2/3</b>	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niedrige Viruslast	(2/5)	–	(1/2)
Hohe Viruslast	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Zirrhose Status</b>			
Zirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nicht-Zirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
<b>Bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung</b>			
≥ 2log <sub>10</sub> Abnahme der HCV- RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2log <sub>10</sub> Abnahme der HCV- RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Ohne bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml, niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml.

<sup>a</sup> Patienten, die eine Virussuppression (nicht nachweisbare HCV-RNA, < 50 I.E./ml) in Woche 12 erreichten, wurden als Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 betrachtet. Patienten ohne HCV-RNA-Ergebnisse in Woche 12 waren von der Analyse ausgeschlossen.

<sup>b</sup> Patienten, die eine Virussuppression in Woche 12 erreichten, bei denen aber keine HCV-RNA-Ergebnisse am Ende der weiteren Behandlung vorlagen, wurden als Patienten ohne virologisches Ansprechen betrachtet.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit CHC und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 1 000/1 200 mg täglich behandelt. Patienten, die nach 20 Behandlungswochen nicht nachweisbare Spiegel von HCV-RNA erreichten, wurden für insgesamt 48 Wochen mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin weiterbehandelt und nach Ende der Behandlung weitere 24 Wochen nachbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für anhaltendes virologisches Ansprechen variierte in Abhängigkeit des vorhergegangenen Behandlungsschemas; siehe Tabelle 20.

**Tabelle 20: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie in Abhängigkeit vom vorhergegangenen Behandlungsschema bei vorherigem Nichtansprechen**

Vorhergegangene Behandlung	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen
Interferon	27 % (70/255)
Pegyliertes Interferon	34 % (13/38)
Interferon plus Ribavirin	13 % (90/692)
Pegyliertes Interferon plus Ribavirin	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfizierte Patienten

Das virologische Ansprechen bei HIV-HCV koinfizierten Patienten, die mit Pegasys als Monotherapie und mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast in Tabelle 21 zusammengefasst.

**Tabelle 21: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten**

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 Mio.I.E. + Ribavirin 800 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Placebo 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 48 Wochen
<b>Alle Patienten</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niedrige Viruslast	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Hohe Viruslast	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
<b>Genotyp 2/3</b>	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niedrige Viruslast	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Hohe Viruslast	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niedrige Viruslast =  $\leq 800\ 000$  I.E./ml; hohe Viruslast =  $> 800\ 000$  I.E./ml

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 5,40 (3,42 bis 8,54), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) =  $< 0,0001$

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,89 (1,93 bis 4,32), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) =  $< 0,0001$

\*Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 0,53 (0,33 bis 0,85), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) =  $< 0,0084$

In einer Folgestudie (NV18209) mit HCV-Genotyp 1 und HIV koinfizierten Patienten wurde die Therapie mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche in Kombination mit Ribavirin entweder 800 mg täglich oder 1 000 mg bzw. 1 200 mg täglich ( $< 75$  kg bzw.  $\geq 75$  kg) über 48 Wochen verglichen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gepowert. Das Sicherheitsprofil in beiden Ribavirin-Gruppen stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil einer Therapie von Pegasys in Kombination mit Ribavirin überein und gab keinen Hinweis auf relevante Unterschiede mit Ausnahme einer leicht erhöhten Anämierate im Studienarm mit hoher Ribavirin-Dosis.

#### HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten

In der Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten randomisiert und erhielten Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 800 Milligramm/Tag für entweder 24 oder 48 Wochen, gefolgt von einer 24-wöchigen behandlungsfreien Folgeperiode oder keine Behandlung über 72 Wochen. Das anhaltende virologische Ansprechen, über das im Behandlungsarm dieser Studie berichtet wurde, war ähnlich dem entsprechenden Behandlungsarm der Studie NV15942.

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Chronische Hepatitis B

Studie YV25718 wurde bei bisher nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (51 %  $< 12$  Jahren) durchgeführt, bei denen eine HBeAg-positive CHB vorlag und die ALT-Werte oberhalb des oberen Normwertes aber niedriger als das 10-fache des oberen Normwertes bei zwei Blutproben im Abstand von mehr als 14 Tagen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienmedikation lagen. Patienten mit Zirrhose wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Insgesamt 151 Patienten ohne fortgeschrittene Zirrhose wurden im Randomisierungsverhältnis 2:1 einer Behandlung mit Pegasys (Gruppe A,  $n = 101$ ) bzw. der Kontrollgruppe ohne Behandlung (Gruppe B,  $n = 50$ ) zugewiesen. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurden einer Behandlung mit Pegasys zugeteilt (Gruppe C,  $n = 10$ ). Die Patienten in den Gruppen A und C ( $n = 111$ ) erhielten 48 Wochen lang einmal wöchentlich Pegasys nach KOF-Kategorien, während die Patienten in Gruppe B 48 Wochen lang beobachtet wurden (Hauptbeobachtungsphase). Die Patienten in Gruppe B konnten nach Woche 48 der Hauptbeobachtungsphase zu einer Behandlung mit Pegasys wechseln. Alle Patienten wurden bis zu 24 Wochen nach Ende der Behandlung (Gruppen A und C) oder nach der Hauptbeobachtungsphase (Gruppe B) beobachtet. Nach dem Nachkontrolltermin in Woche 24 traten die Patienten aus Gruppe A, B und C in eine Langzeitbeobachtungsphase ein (die bis 5 Jahre nach Ende der Behandlung andauerte). Die Ansprechraten in den Gruppen A und B am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung sind in Tabelle 22 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung mit Pegasys in Gruppe C in Bezug auf die Wirksamkeit entsprach der in Gruppe A beobachteten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit für andere HBV-Genotypen als Genotypen A bis D nicht nachgewiesen.

**Tabelle 22: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei Kindern und Jugendlichen mit CHB**

	<b>Gruppe A (Behandlung mit Pegasys (n = 101))</b>	<b>Gruppe B** Unbehandelt (n = 50)</b>	<b>Chancen- Verhältnis (95% Konfidenz- intervall)</b>	<b>p-Wert</b>
HBeAg-Serokonversion	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 <sup>1</sup>
HBV-DNA < 20 000 I.E./ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBV-DNA < 2 000 I.E./ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 <sup>2</sup>
ALT-Normalisierung	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBsAg-Serokonversion	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 <sup>2</sup>
Verlust von HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 <sup>2</sup>

\* Ähnlich zum Endpunkt HBV-DNA < 10<sup>5</sup> Kopien/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (I.E./ml) = HBV-DNA (Kopien/ml) / 5,26

\*\* Die Patienten, die nach der Hauptbeobachtungszeit und vor Woche 24 der Nachbeobachtungszeit zu einer Behandlung mit Pegasys gewechselt hatten, wurden als Patienten mit Nichtansprechen (Non-Responder) gezählt

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Genotyp (A vs. non-A) und ALT-Ausgangsspiegel (< 5 × oberer Normwert und > = 5 × oberer Normwert)

<sup>2</sup> Fishers exakter Test

Die Ansprechrate der HBeAg-Serokonversion war bei Patienten mit HBV-Genotyp D geringer, ebenso bei Patienten mit keiner oder nur gering erhöhter Erhöhung der ALT-Spiegel (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23: HBeAg-Serokonversionsraten (%) nach HBV-Genotypen and ALT-Ausgangswerten**

	<b>Gruppe A (Behandlung mit Pegasys) (n = 101)</b>	<b>Gruppe B** unbehandelt (n = 50)</b>	<b>Chancenverhältnis (95 % Konfidenzintervall)</b>
HBV-Genotyp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 - 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 – 101,2)
Andere	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT < 1 x oberer Normwert	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
> = 1 x oberer Normwert - < 1,5 x oberer Normwert	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
> = 1,5 x oberer Normwert - < 2 x oberer Normwert	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
> = 2 x oberer Normwert - < 5 x oberer Normwert	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 – 383,0)
> = 5 x oberer Normwert - < 10 x oberer Normwert	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 - 20,7)
> = 10 x oberer Normwert	0/2 (0,0%)	0/0	-

\* Die Subgruppe der Patienten mit Genotyp D zeigte einen höheren Anteil mit einem ALT-Ausgangswert < 1,5 x oberer Normwert (13/31) im Vergleich zu den anderen Genotypen (16/70).

\*\*Patienten, die nach der Hauptbeobachtungsphase und vor Woche 24 Nachbeobachtungszeit zur Therapie mit Pegasys gewechselt sind, wurden als non-Responder gewertet.

Explorative Analysen basierend auf limitierten Daten zeigten, dass bei Kinder und Jugendlichen mit einer größeren Abnahme der HBV-DNA in Woche 12 der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine HBeAg-Serokonversion in der 24-wöchigen Nachbeobachtung erreicht wurde (Tabelle 24).

**Tabelle 24: HBeAg-Serokonversionsraten (%) in Bezug auf die Abnahme der HBV-DNA von Baseline bis Woche 12 der Behandlung mit Pegasys bei Kindern und Jugendlichen**

	HBeAg-Serokonversionsrate	In Bezug auf die HBV-DNA (IU/ml) Abnahme von Baseline bis Woche 12		
		< 1 log <sub>10</sub> Abnahme	1 - < 2 log <sub>10</sub> Abnahme	≥ 2 log <sub>10</sub> Abnahme
<b>Alle Genotypen (n = 101)</b>				
Responder	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
<b>Genotyp A (n = 9)</b>				
Responder	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
<b>Genotyp B (n = 21)</b>				
Responder	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
<b>Genotyp C (n = 34)</b>				
Responder	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
<b>Genotyp D (n = 31)</b>				
Responder	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

### Chronische Hepatitis C

In der Investigator-Sponsored CHIPS-Studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) wurden 65 Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion mit Pegasys 100 Mikrogramm/m<sup>2</sup> subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) oder 48 Wochen (alle anderen Genotypen). Vorläufige und begrenzte Daten zur Sicherheit zeigten keine evidente Abweichung vom bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion. Es ist jedoch zu betonen, dass über einen potenziellen Einfluss auf das Wachstum nicht berichtet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren ähnlich wie die, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

In der Studie NV17424 (PEDS-C) wurden unvorbehandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren (55 % < 12 Jahre) mit kompensierter CHC und nachweisbarer HCV-RNA mit Pegasys 180 Mikrogramm × KOF/1,73 m<sup>2</sup> einmal wöchentlich mit oder ohne Ribavirin 15 mg/kg/Tag über 48 Wochen behandelt. Nach Behandlungsende erfolgte bei allen Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtung. Insgesamt erhielten 55 Patienten eine initiale Kombinationsbehandlung mit Pegasys und Ribavirin. Davon waren 51 % weiblich, 82 % kaukasisch und 82 % mit HCV-Genotyp 1 infiziert. Für diese Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit in Tabelle 25 zusammengefasst.

**Tabelle 25: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der Studie NV17424**

	<b>Pegasys KOF × 180 Mikrogramm/1,73 m<sup>2</sup> + Ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*</b>
<b>Alle HCV-Genotypen**</b>	29 (53 %)
<b>HCV-Genotyp 1</b>	21/45 (47 %)
<b>HCV-Genotyp 2 und 3</b>	8/10 (80 %)

\*Die Ergebnisse geben nicht nachweisbare HCV-RNA wieder, die als HCV-RNA unter 50 I.E./ml 24 Wochen nach Behandlungsende, unter Anwendung des AMPLICOR HCV Test v2, definiert ist.

\*\*Die geplante Behandlungsdauer betrug unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach subkutaner Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys sind bei gesunden Probanden innerhalb von 3 bis 6 Stunden Serumkonzentrationen für Peginterferon alfa-2a nachweisbar. Innerhalb von 24 Stunden werden etwa 80 % der maximalen Serumkonzentration erreicht. Pegasys wird anhaltend resorbiert, wobei Höchstkonzentrationen im Serum 72 bis 96 Stunden nach Anwendung nachweisbar sind. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt für Pegasys bei 84 % und ist damit vergleichbar mit dem für Interferon alfa-2a ermittelten Wert.

### Verteilung

Wie nach intravenöser Anwendung an einem Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_d$ ) von 6 bis 14 Litern beim Menschen ablesbar, wird Peginterferon alfa-2a vorwiegend in der Blutbahn und in der extrazellulären Flüssigkeit gefunden. Aus Studien zur Massebilanz und Gewebsverteilung sowie autoradioluminographischen Ganzkörperuntersuchungen an Ratten geht hervor, dass Peginterferon alfa-2a, zusätzlich zu einer hohen Konzentration im Blut, in die Leber, die Niere und das Knochenmark verteilt wird.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Pegasys ist nicht völlig geklärt; jedoch lassen Untersuchungen an Ratten erkennen, dass die Niere Hauptorgan für die Ausscheidung markierter Substanz ist.

### Elimination

Beim Menschen ist die systemische Clearance von Peginterferon alfa-2a etwa um den Faktor 100 geringer als bei nativem Interferon alfa-2a. Nach intravenöser Anwendung liegt die terminale Halbwertszeit für Peginterferon alfa-2a bei gesunden Probanden bei ca. 60 bis 80 Stunden gegenüber 3 bis 4 Stunden für Standard-Interferon. Nach subkutaner Gabe an Patienten ist die terminale Halbwertszeit länger, mit einem Mittelwert von 160 Stunden (84 bis 353 Stunden). Die ermittelte terminale Halbwertszeit spiegelt vermutlich nicht nur die Eliminationsphase des Wirkstoffs, sondern ebenso die anhaltende Resorption von Pegasys wider.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pegasys Exposition erhöht sich bei wöchentlicher Einmalgabe bei gesunden Probanden ebenso wie bei Patienten mit CHB oder CHC proportional zur Dosis.

Bei CHB- oder CHC-Patienten erhöhen sich die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum bei wöchentlicher Gabe über 6 bis 8 Wochen auf das Zwei- bis Dreifache im Vergleich zu einer Einmaldosis. Nach achtwöchiger Behandlung bei einmal wöchentlicher Anwendung kommt es zu keinem weiteren Serumkonzentrationsanstieg. Nach 48-wöchiger Behandlung liegt das Verhältnis von

maximaler zu minimaler Konzentration bei 1,5 bis 2. Die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum werden während einer vollen Woche (168 Stunden) aufrechterhalten.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden 50 Patienten mit CHC ausgewertet, die entweder mäßige (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) oder schwere (Kreatinin-Clearance niedriger als 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder eine terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease = ESRD) aufwiesen, die eine chronische Hämodialyse (HD) erforderte. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten ähnliche Peginterferon alfa-2a Plasmawerte wie Patienten mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten eine 60 % höhere Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher wird eine verringerte Dosis von 135 Mikrogramm Pegasys einmal wöchentlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei 13 Patienten mit ESRD, die eine chronische HD erforderlich machte, führte die Gabe von einmal wöchentlich 135 Mikrogramm Pegasys zu einer 34 % niedrigeren Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Jedoch zeigten mehrere unabhängige Studien, dass die Dosis von 135 Mikrogramm bei Patienten mit ESRD sicher und wirksam ist und gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Geschlechtsspezifische Kinetik

Nach subkutanen Einmalinjektionen war das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys bei gesunden männlichen und weiblichen Probanden vergleichbar.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pegasys wurde sowohl bei Kindern und Jugendlichen mit CHB (YV25718) als auch bei Kindern und Jugendlichen mit CHC (NR16141) mit Hilfe von Populationspharmakokinetik charakterisiert. In beiden Studien bestand eine lineare Abhängigkeit von der scheinbaren Clearance und dem scheinbaren Verteilungsvolumen zur Körpergröße, das bedeutet entweder zur KOF (NR16141) oder zum Körpergewicht (YV25718).

Insgesamt 31 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit CHB aus der Studie YV25718 nahmen an der PK Substudie teil und erhielten Pegasys entsprechend der Dosierungsempfehlung für die KOF-Kategorie. Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell war die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls für jede KOF-Kategorie vergleichbar mit der bei Erwachsenen, die eine Fixdosis von 180 Mikrogramm erhielten.

Aus der Studie NR16141 erhielten 14 Kinder im Alter von 2 bis 8 Jahren mit chronischer Hepatitis C Pegasys Monotherapie in folgender Dosierung: KOF des Kindes  $\times$  180 Mikrogramm/1,73 m<sup>2</sup>. Das aus dieser Studie entwickelte Pharmakokinetik-Modell zeigt einen linearen Einfluss der KOF auf die scheinbare Clearance des Arzneimittels in der untersuchten Altersspanne. Das bedeutet, je kleiner die KOF des Kindes, desto geringer die Clearance des Arzneimittels und desto höher die resultierende Exposition. Die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls wird um 25 % bis 70 % höher erwartet als bei Erwachsenen mit einer festgelegten Dosis von 180 Mikrogramm beobachtet wurde.

### Ältere Patienten

Bei Personen über 62 Jahren kam es nach einer subkutanen Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys verglichen mit jungen, gesunden Probanden zu einer verzögerten, aber anhaltenden Resorption ( $t_{max}$  115 Stunden bei Personen über 62 Jahren gegenüber 82 Stunden bei jüngeren Probanden). Die AUC war geringfügig größer (1 663 gegenüber 1 295 ng  $\times$  h/ml); hingegen waren die Spitzenkonzentrationen (9,1 gegenüber 10,3 ng/ml) bei Personen über 62 Jahren vergleichbar. Aufgrund der Verfügbarkeit der Wirksubstanz, der pharmakodynamischen Wirkung und der

Verträglichkeit ist eine niedrigere Dosierung von Pegasys für ältere Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys war bei gesunden Probanden und Patienten mit Hepatitis B oder C ähnlich. Zirrhotische (Child-Pugh-Klassifizierung A) und nicht zirrhotische Patienten waren vergleichbar hinsichtlich Exposition und pharmakokinetischen Profilen.

### Injektionsstelle

Die subkutane Anwendung von Pegasys sollte auf das Abdomen und den Oberschenkel beschränkt werden, da die Absorption, basierend auf der AUC, nach Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel um etwa 20 % bis 30 % höher war. Die Verfügbarkeit von Pegasys war in Studien bei Injektion in den Oberarm eingeschränkt im Vergleich zur Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Studien zur präklinischen Toxizität sind begrenzt wegen der Spezifität der Interferone. Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt, und die mit Peginterferon gemachten Befunde sind ähnlich den durch Interferon alfa-2a hervorgerufenen Beobachtungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Pegasys nicht durchgeführt. Wie auch bei anderen alfa-Interferonen wurde bei der Anwendung von Peginterferon alfa-2a an weiblichen Affen eine Verlängerung des Menstruationszyklus beobachtet. Eine Behandlung mit Interferon alfa-2a führte bei Rhesus-Affen zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Abortrate. Obwohl bei den Nachkommen, die zum Zeitpunkt der Fruchtreife geboren wurden, keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, können nachteilige Effekte bei Menschen nicht ausgeschlossen werden.

### *Pegasys plus Ribavirin*

Pegasys hat bei der Anwendung in Kombination mit Ribavirin an Affen keine Effekte hervorgerufen, die nicht bereits mit den einzelnen Substanzen beobachtet wurden. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, leichte bis mäßige Anämie, deren Schweregrad höher war, als mit den jeweiligen Wirkstoffen alleine.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Benzylalkohol  
Natriumacetat  
Essigsäure  
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**

4 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ 1) mit Stopfen (Butylgummi).  
Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Die Injektionslösung ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Vor der Anwendung ist die Lösung visuell auf Ausfällungen und Verfärbung zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2007

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 90 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a\*.

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a\*.

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a\*.

Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung.

\*Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird.

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml enthält 5 mg Benzylalkohol.  
Jede Fertigspritze mit 0,5 ml enthält 0,025 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

Die Lösung ist klar und farblos bis schwach gelb.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Polycythaemia vera

Pegasys wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung der Polycythaemia vera bei Erwachsenen.

#### Essentielle Thrombozythämie

Pegasys wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung der essentiellen Thrombozythämie bei Erwachsenen.

## Chronische Hepatitis B

### *Erwachsene Patienten*

Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### *Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren*

Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven CHB bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren ohne Leberzirrhose mit Nachweis viraler Replikation und dauerhaft erhöhten ALT-Serumwerten. Bezüglich einer Therapieentscheidung für eine Behandlung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

## Chronische Hepatitis C

### *Erwachsene Patienten*

Pegasys ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV), siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.

### *Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren*

Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert.

Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte ausschließlich von einem in der Therapie der Polycythaemia vera, essentiellen Thrombozythämie oder Hepatitis B oder C erfahrenen Arzt überwacht werden.

Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (Fachinformation), die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

Eine Monotherapie gegen Hepatitis C sollte nur in Fällen von Kontraindikationen gegen andere Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

### Dosierung

#### *Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie – erwachsene Patienten*

Die Dosis sollte individuell titriert werden, wobei eine Anfangsdosis von 45 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich empfohlen wird. Die Dosis sollte schrittweise um 45 Mikrogramm monatlich erhöht werden, bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erreicht ist. Die Dosis kann angepasst und/oder das Verabreichungsintervall verlängert werden, wenn dies für den Patienten geeignet ist.

Eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter bei Polycythaemia vera ist definiert als Hämatokrit (HCT) < 45 % ohne Phlebotomie und Thrombozyten  $\leq 400 \times 10^9/l$  sowie Leukozyten <  $10 \times 10^9/l$ .

Eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter bei einer essentiellen Thrombozythämie ist definiert als Thrombozyten  $\leq 400 \times 10^9/l$  und Leukozyten <  $10 \times 10^9/l$ .

Die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt 180 Mikrogramm als subkutane Injektion einmal wöchentlich.

Treten während der Therapie Nebenwirkungen auf, sollte die verabreichte Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, bis die Nebenwirkungen abklingen; darüber hinaus sollte die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis erfolgen als der Dosis, die die Nebenwirkungen verursacht hat (siehe Abschnitt 4.4).

Falls es zu einem Anstieg der hämatologischen Parameter (HCT, Thrombozyten, Leukozyten) kommt, sollte die Dosis und/oder das Dosierungsintervall individuell angepasst werden.

#### *Chronische Hepatitis B – erwachsene Patienten*

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Behandlung mit Pegasys beträgt für die HBeAg-positive und HBeAg-negative CHB 180 Mikrogramm einmal wöchentlich über 48 Wochen. Für Informationen zu Prognosewerten für den Behandlungserfolg siehe Abschnitt 5.1.

#### *Chronische Hepatitis C – erwachsene Patienten*

##### Unvorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosis für Pegasys beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich in Kombination mit oralem Ribavirin oder als Monotherapie.

Die Dosis für Ribavirin bei der Anwendung in Kombination mit Pegasys ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Einnahme von Ribavirin sollte mit den Mahlzeiten erfolgen.

##### Dauer der Behandlung – duale Therapie mit Pegasys und Ribavirin

Die Dauer der Kombinationstherapie mit Ribavirin bei CHC hängt vom Genotyp des Virus ab. Patienten, die mit HC-Viren vom Genotyp 1 infiziert sind und bei denen in Woche 4 der Behandlung noch HCV-RNA nachweisbar ist, sollten ungeachtet der Ausgangsviruslast 48 Wochen therapiert werden.

Eine 24-wöchige Behandlung kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Infektion aufweisen mit

- Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ( $\leq 800\,000$  I.E./ml) oder
- Genotyp 4

und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben. Jedoch kann eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad bei der Entscheidung über die Behandlungsdauer berücksichtigt werden. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer sollte mit noch mehr Vorsicht betrachtet werden bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 und einer hohen Ausgangsviruslast (HVL) ( $> 800\,000$  I.E./ml), und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben, da die begrenzt verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass sich dies signifikant negativ auf das anhaltende virologische Ansprechen auswirken kann.

Patienten, die mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert sind und bei denen in Woche 4 der Behandlung noch HCV-RNA nachweisbar ist, sollten ungeachtet der Ausgangsviruslast 24 Wochen

therapiert werden. Eine Behandlungsdauer von nur 16 Wochen kann bei bestimmten Patienten in Betracht gezogen werden, die mit dem Genotyp 2 oder 3 infiziert sind, eine niedrige Ausgangsviruslast ( $\leq 800\,000$  I.E./ml) aufweisen, bis Woche 4 HCV-negativ geworden sind und bis Woche 16 HCV-negativ bleiben. Eine Behandlungsdauer von insgesamt 16 Wochen kann mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit verbunden sein und hat ein höheres Rückfallrisiko als eine 24-wöchige Behandlung (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit gegenüber der Kombinationstherapie und zusätzliche klinische oder prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden, wenn eine Abweichung von der üblichen Behandlungsdauer von 24 Wochen in Betracht gezogen wird. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 2 oder 3, einer hohen Ausgangsviruslast ( $> 800\,000$  I.E./ml), und die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ geworden sind, sollte mit noch mehr Vorsicht betrachtet werden, da sich diese signifikant negativ auf das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) auswirken kann (siehe Tabelle 1).

Es sind nur begrenzt Daten von Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 5 oder 6 verfügbar; deshalb wird eine Kombinationstherapie mit 1 000/1 200 mg Ribavirin über 48 Wochen empfohlen.

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C**

Genotyp	Pegasys Dosis	Ribavirin Dosis	Behandlungsdauer
Genotyp 1 niedrige Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 Wochen oder 48 Wochen
Genotyp 1 hohe Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 Wochen
Genotyp 4 mit raschem virologischem Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 Wochen oder 48 Wochen
Genotyp 1 oder 4 ohne rasches virologisches Ansprechen*	180 Mikrogramm	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 Wochen
Genotyp 2 oder 3 ohne rasches virologisches Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg	24 Wochen
Genotyp 2 oder 3 niedrige Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg <sup>(a)</sup>	16 Wochen <sup>(a)</sup> oder 24 Wochen
Genotyp 2 oder 3 hohe Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen**	180 Mikrogramm	800 mg	24 Wochen

\* Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) nach 4 Wochen und HCV-RNA nicht nachweisbar nach 24 Wochen;

\*\* Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA negativ) in Woche 4

Niedrige Viruslast =  $\leq 800\,000$  I.E./ml; hohe Viruslast =  $> 800\,000$  I.E./ml

<sup>(a)</sup> Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1 000/1 200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischem Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die endgültige klinische Auswirkung einer verkürzten Anfangsbehandlung von 16 Wochen statt 24 Wochen ist nicht bekannt; die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung bei Patienten ohne Ansprechen und bei Rückfallpatienten muss in Betracht gezogen werden.

Die empfohlene Dauer der Pegasys Monotherapie beträgt 48 Wochen.

### Vorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosis von Pegasys in Kombination mit Ribavirin beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Patienten < 75 kg bzw. ≥ 75 kg sollten 1 000 mg/Tag bzw. 1 200 mg/Tag Ribavirin unabhängig vom Genotyp anwenden.

Patienten mit nachweisbarer Viruslast in Woche 12 sollten die Therapie abbrechen. Die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung beträgt 48 Wochen. Wenn bei Patienten, die mit dem Genotyp-1-Virus infiziert sind und die auf eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin nicht angesprochen haben, eine Behandlung in Betracht gezogen wird, beträgt die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung 72 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

### HIV-HCV-koinfizierte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosierung für Pegasys, alleine oder in Kombination mit Ribavirin, beträgt 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich über 48 Wochen. Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion < 75 kg bzw. ≥ 75 kg sollten 1 000 mg/Tag bzw. 1 200 mg/Tag Ribavirin anwenden. Patienten mit einer Infektion mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 sollten 800 mg/Tag Ribavirin anwenden. Eine Therapiedauer von weniger als 48 Wochen ist nicht hinreichend untersucht worden.

### Dauer der Behandlung, wenn Pegasys in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird

Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (Fachinformation), die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen und Nichtansprechen bei der dualen Therapie mit Pegasys und Ribavirin – unvorbehandelte Patienten

Ein frühes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, definiert als Abfall der Viruslast um 2 dekadische Logarithmen oder HCV-RNA-Spiegel unter der Nachweisgrenze, konnte zur Prognose eines anhaltenden Ansprechens herangezogen werden (siehe Tabellen 2 und 14).

**Tabelle 2: Prognosewert des virologischen Ansprechens nach 12 Wochen unter der Kombinationstherapie mit Pegasys mit dem empfohlenen Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C**

Genotyp	Negativ			Positiv		
	kein Ansprechen nach 12 Wochen	kein anhaltendes Ansprechen	Prognosewert	Ansprechen nach 12 Wochen	anhaltendes Ansprechen	Prognosewert
Genotyp 1 (n = 569)	102	97	<b>95 %</b> (97/102)	467	271	<b>58 %</b> (271/467)
Genotyp 2 und 3 (n = 96)	3	3	<b>100 %</b> (3/3)	93	81	<b>87 %</b> (81/93)

Der negative Prognosewert für ein anhaltendes Ansprechen betrug 98 % bei Patienten, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt worden waren.

Ein ähnlicher negativer Prognosewert wurde bei HIV-HCV koinfizierten Patienten beobachtet, die mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren (100 % [130/130] bzw. 98 % [83/85]). Positive Prognosewerte von 45 % (50/110) und 70 % (59/84) wurden bei Patienten beobachtet, die eine Koinfektion mit HIV und HCV des Genotyp 1 bzw. Genotyp 2/3 aufwiesen und eine Kombinationstherapie erhielten.

### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen und Nichtansprechen bei der dualen Therapie mit Pegasys und Ribavirin – vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die auf eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin nicht angesprochen hatten und die erneut für 48 oder 72 Wochen behandelt wurden, war die Virussuppression in Woche 12 (nicht nachweisbare HCV-RNA definiert als < 50 I.E./ml) prädiktiv für

anhaltendes virologisches Ansprechen. Wenn die Virussuppression in Woche 12 nicht erreicht wurde, betrug die Wahrscheinlichkeit, kein anhaltendes virologisches Ansprechen bei 48- oder 72-wöchiger Behandlung zu erreichen, 96 % (363 von 380) bzw. 96 % (324 von 339). Wenn die Virussuppression in Woche 12 erreicht wurde, betrug die Wahrscheinlichkeit, ein anhaltendes virologisches Ansprechen bei 48- oder 72-wöchiger Behandlung zu erreichen, 35 % (20 von 57) bzw. 57 % (57 von 100).

#### *Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten*

##### Allgemein

Wird eine Dosisänderung aufgrund mäßiger bis schwerwiegender Nebenwirkungen (klinische und/oder Laborbefunde) erforderlich, so erweist sich bei erwachsenen Patienten eine erste Dosisreduzierung auf 135 Mikrogramm im Allgemeinen als ausreichend. In einigen Fällen wird eine Reduzierung auf 90 oder 45 Mikrogramm notwendig. Dosissteigerungen bis zur Anfangsdosierung können in Erwägung gezogen werden, wenn die Nebenwirkung abklingt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

##### Blutbild (siehe auch Tabelle 3)

Bei Erwachsenen empfiehlt sich eine Dosisreduktion, wenn der absolute Neutrophilenwert 500 bis  $< 750$  Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt. Bei Patienten mit absoluten Neutrophilenwerten von  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> muss die Behandlung abgesetzt werden, bis die absoluten Neutrophilenwerte wieder  $> 1\ 000$  Zellen/mm<sup>3</sup> betragen. Die Therapie sollte in diesem Fall zunächst mit einer Dosis von 90 Mikrogramm Pegasys wieder aufgenommen und die Neutrophilenwerte überwacht werden.

Eine Dosisreduktion auf 90 Mikrogramm empfiehlt sich, wenn die Thrombozytenzahl auf 25 000 bis  $< 50\ 000$  Zellen/mm<sup>3</sup> absinkt. Fällt die Thrombozytenzahl auf  $< 25\ 000$  Zellen/mm<sup>3</sup> ab, wird ein Abbruch der Therapie empfohlen.

Zur Beherrschung einer Anämie infolge der Behandlung wird bei Erwachsenen insbesondere Folgendes empfohlen: Ribavirin sollte auf 600 Milligramm/Tag reduziert werden (200 Milligramm morgens und 400 Milligramm abends), wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: (1) ein Patient ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankung erleidet einen Abfall des Hämoglobinwertes auf  $< 10$  g/dl und  $\geq 8,5$  g/dl, oder (2) ein Patient mit einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung erleidet einen Abfall des Hämoglobinwertes um  $\geq 2$  g/dl innerhalb von 4 Wochen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Therapie. Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosierung wird nicht empfohlen. Ribavirin muss abgesetzt werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: (1) ein Patient ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankung erleidet einen gesicherten Abfall des Hämoglobinwertes auf  $< 8,5$  g/dl; (2) ein Patient mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung behält trotz reduzierter Dosis über 4 Wochen einen Hämoglobinwert von  $< 12$  g/dl. Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Behandlung mit Ribavirin 600 Milligramm täglich wieder aufgenommen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 800 Milligramm täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zur ursprünglichen Dosierung ist nicht empfehlenswert.

**Tabelle 3: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten (für weitere Hinweise siehe auch Text oben)**

	Ribavirin reduzieren auf 600 mg	Ribavirin absetzen	Pegasys reduzieren auf 135/90/45 Mikrogramm	Pegasys absetzen	Kombinations-therapie beenden
Absoluter Neutrophilenwert			500 bis < 750 Zellen/mm <sup>3</sup>	< 500 Zellen/mm <sup>3</sup>	
Thrombozytenzahl			25 000 bis < 50 000 Zellen/mm <sup>3</sup>		< 25 000 Zellen/mm <sup>3</sup>
Hämoglobin - keine Herzerkrankung	< 10 g/dl und ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hämoglobin - stabile Herzerkrankung	Abnahme um ≥ 2 g/dl während 4 Wochen	< 12 g/dl trotz reduzierter Dosierung über 4 Wochen			

Im Fall einer Unverträglichkeit gegen Ribavirin sollte Pegasys als Monotherapie weitergeführt werden.

#### Leberfunktion

Schwankungen in den pathologischen Werten der Leberfunktionstests sind bei Patienten mit CHC häufig. Während einer Therapie mit Pegasys wurden Anstiege der ALT-Spiegel über den Ausgangswert hinaus beobachtet, auch bei Patienten mit virologischem Ansprechen. In klinischen Studien zur CHC mit erwachsenen Patienten wurde vereinzelt (bei 8 von 451 Patienten) bei der Behandlung mit der Kombinationstherapie ein Anstieg der ALT beobachtet ( $\geq 10$  x oberer Normwert oder  $\geq 2$  x Ausgangswert bei Patienten mit einem Ausgangswert  $\geq 10$  x oberer Normwert), der sich ohne Dosisanpassung zurückbildete. Bei progredientem oder fortbestehendem ALT-Anstieg sollte die Dosis zunächst auf 135 Mikrogramm gesenkt werden. Steigen die ALT-Werte trotz Dosisreduktion weiter an oder werden gleichzeitig erhöhte Bilirubin-Konzentrationen oder eine Leberdekomensation festgestellt, muss die Therapie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit CHB ist das vorübergehende Auftreten von ALT-Spitzen, manchmal über das 10-Fache des oberen Normwertes, nicht ungewöhnlich und könnte eine Immunclearance widerspiegeln. Eine Behandlung sollte normalerweise nicht begonnen werden, wenn die ALT-Spiegel über dem 10-Fachen des oberen Normwertes liegen. Während des Auftretens der ALT-Spitzen ( $> 10$  facher oberer Normwert) sollte bei der Fortsetzung der Behandlung eine häufigere Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Wenn die Pegasys Dosis reduziert oder ausgesetzt wird, kann die Behandlung nach Abklingen der ALT-Spitzen weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Chronische Hepatitis B und C – Kinder und Jugendliche

Pegasys ist bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren kontraindiziert, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten, die vor ihrem 18. Geburtstag mit einer Behandlung beginnen, sollten die pädiatrische Dosierung bis zur Beendigung der Therapie beibehalten.

Die Dosierung von Pegasys bei Kindern und Jugendlichen wird auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) festgelegt. Zur Berechnung der KOF wird die Anwendung der Mosteller-Formel empfohlen:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3\,600}\right)}$$

Die empfohlene Therapiedauer bei Patienten mit CHB beträgt 48 Wochen.

Vor Einleitung der Therapie gegen CHB sollten dauerhaft erhöhte ALT-Spiegel im Serum dokumentiert worden sein. Die Ansprechrate war bei Patienten mit nicht oder minimal erhöhtem ALT-Spiegel bei Behandlungsbeginn niedriger (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Kindern und Jugendlichen mit CHC ist die Dauer der Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin vom viralen Genotyp abhängig. Patienten, die mit den viralen Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, sollen eine 24-wöchige Behandlung erhalten und Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert sind, sollen eine 48-wöchige Behandlung erhalten. Patienten, die trotz der initialen 24-wöchigen Therapie noch nachweisbare HCV-RNA-Spiegel haben, sollen die Therapie abbrechen, da es unwahrscheinlich ist, dass es bei ihnen bei fortgesetzter Therapie zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen kommt.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit CHB, die eine KOF über 0,54 m<sup>2</sup> haben, und für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren mit CHC, die eine KOF über 0,71 m<sup>2</sup> haben, sind die empfohlenen Dosen für Pegasys in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B und mit chronischer Hepatitis C**

Körperoberfläche (KOF) Bereich (m <sup>2</sup> )		Wöchentliche Dosis (Mikrogramm)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Bei Kindern und Jugendlichen können, basierend auf den Toxizitäten, Dosisanpassungen in bis zu drei Stufen vorgenommen werden, bevor eine Dosisunterbrechung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen wird (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C oder chronischer Hepatitis B**

Anfangsdosis (Mikrogramm)	Reduktion um 1 Stufe (Mikrogramm)	Reduktion um 2 Stufen (Mikrogramm)	Reduktion um 3 Stufen (Mikrogramm)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Empfehlungen zu Dosisanpassungen für Pegasys aufgrund von Toxizitäten bei Kindern und Jugendlichen mit CHB und CHC sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys aufgrund von Toxizitäten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B oder chronischer Hepatitis C**

<b>Toxizität</b>	<b>Pegasys Dosisanpassung</b>
Neutropenie	500 bis < 750 Zellen/mm <sup>3</sup> : sofortige Anpassung um 1 Stufe.  250 bis < 500 Zellen/mm <sup>3</sup> : Behandlungsunterbrechung bis $\geq 1\ 000$ Zellen/mm <sup>3</sup> , dann Wiederaufnahme der Behandlung mit Dosisanpassungen um 2 Stufen und Überprüfung.  < 250 Zellen/mm <sup>3</sup> (oder febrile Neutropenie): Behandlung abbrechen.
Thrombozytopenie	Thrombozyten 25 000 bis < 50 000 Zellen/mm <sup>3</sup> : Dosisanpassung um 2 Stufen. Thrombozyten < 25 000 Zellen/mm <sup>3</sup> : Behandlung abbrechen.
Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)	Bei anhaltenden Erhöhungen oder bei Anstiegen $\geq 5$ , aber < $10 \times$ über der Obergrenze der Normalwerte (ULN): Reduzieren der Dosis um 1 Stufe und wöchentliche Überprüfung der ALT-Spiegel, um sicherzustellen, dass diese stabil sind oder absinken.  Bei anhaltenden ALT-Spiegeln $\geq 10 \times$ ULN: Behandlung abbrechen.

*Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen – Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin*

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit CHC ist die empfohlene Dosis von Ribavirin vom Körpergewicht des Patienten abhängig. Die Zieldosis beträgt 15 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Dosen täglich. Für Kinder und Jugendliche, die 23 kg oder mehr wiegen, ist ein Dosierungsplan für Ribavirin 200-mg-Tabletten in Tabelle 7 aufgeführt. Weder Patienten noch Betreuungspersonen dürfen versuchen, die 200-mg-Tabletten zu halbieren.

**Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen für Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit chronischer Hepatitis C**

<b>Körpergewicht kg</b>	<b>Ribavirin-Tagesdosis (ca. 15 mg/kg/Tag)</b>	<b>Ribavirin-Tablettenanzahl</b>
23-33	400 mg/Tag	1 $\times$ 200-mg-Tabletten morgens 1 $\times$ 200-mg-Tabletten abends
34-46	600 mg/Tag	1 $\times$ 200-mg-Tabletten morgens 2 $\times$ 200-mg-Tabletten abends
47-59	800 mg/Tag	2 $\times$ 200-mg-Tabletten morgens 2 $\times$ 200-mg-Tabletten abends
60-74	1 000 mg/Tag	2 $\times$ 200-mg-Tabletten morgens 3 $\times$ 200-mg-Tabletten abends
$\geq 75$	1 200 mg/Tag	3 $\times$ 200-mg-Tabletten morgens 3 $\times$ 200-mg-Tabletten abends

Es ist wichtig zu beachten, dass Ribavirin niemals als Monotherapie verabreicht werden darf. Sofern es keine anderen Hinweise gibt, sollen zur Behandlung aller anderen Toxizitäten die Empfehlungen für Erwachsene befolgt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen werden mit der Ribavirin-Behandlung in Verbindung stehende Toxizitäten, wie z. B. behandlungsbedingte Anämie, durch Reduktion der Standarddosis behandelt. Die Stufen der Dosisreduktion sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C**

Standarddosis (ca. 15 mg/kg/Tag)	Eine Dosisanpassungsstufe (ca. 7,5 mg/kg/Tag)	Ribavirin-Tablettenanzahl
400 mg/Tag	200 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens
600 mg/Tag	400 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 1 × 200-mg-Tabletten abends
800 mg/Tag	400 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 1 × 200-mg-Tabletten abends
1 000 mg/Tag	600 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends
1 200 mg/Tag	600 mg/Tag	1 × 200-mg-Tabletten morgens 2 × 200-mg-Tabletten abends

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine Anpassung der empfohlenen Dosierung von PEG-IFN- $\alpha$ -2a ist bei älteren Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine reduzierte Dosis von 135 Mikrogramm einmal wöchentlich wird für erwachsene Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung sollten die Patienten überwacht werden, und bei Auftreten von Nebenwirkungen muss die Dosierung von Pegasys entsprechend reduziert werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Es konnte gezeigt werden, dass Pegasys bei Patienten mit kompensierter Zirrhose (z.B. Child-Pugh-Klassifikation A) wirksam und unbedenklich ist. Bei erwachsenen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosis von PEG-IFN- $\alpha$ -2a erforderlich. Pegasys wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (z.B. Child-Pugh-Klassifikation B oder C oder blutende Ösophagusvarizen) nicht untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Child-Pugh-Klassifikation unterteilt die Patienten in die Gruppen A, B und C, oder „leicht“, „mäßig“ und „schwer“, entsprechend den Punktwerten 5 - 6, 7 - 9 bzw. 10 - 15.

### **Modifiziertes Bewertungsschema**

Bewertung	Grad der Abweichung	Punktwert
Enzephalopathie	keine	1
	Stufe 1 - 2	2
	Stufe 3 - 4*	3
Aszites	nicht vorhanden	1
	schwach	2
	mäßig	3
Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 2	1
	2,0 - 3	2
	> 3	3
(SI Einheit = $\mu$ mol/l)	< 34	1
	34 - 51	2
	> 51	3
Serum-Albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5 - 2,8	2
	< 2,8	3

Bewertung	Grad der Abweichung	Punktwert
INR	< 1,7	1
	1,7 - 2,3	2
	> 2,3	3

\*Einteilung nach Trey, Burns und Saunders (1966)

#### *Kinder und Jugendliche (myeloproliferative Neoplasien)*

Pegasys darf bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden, da das Arzneimittel den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit myeloproliferativen Neoplasien ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Pegasys bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren mit CHC oder bei Kindern und Jugendlichen, die zuvor nicht angemessen behandelt werden konnten, vor. Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen mit HCV/HIV-Koinfektion oder mit Nierenfunktionsstörung vor.

#### Art der Anwendung

Pegasys wird subkutan in den Bauch oder Oberschenkel injiziert. In klinischen Studien war die Verfügbarkeit von Pegasys verringert, wenn es in den Arm appliziert wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Pegasys ist für die Verabreichung durch den Patienten oder eine Pflegeperson vorgesehen. Eine Fertigspritze darf nur von einer Person verwendet werden und ist zum einmaligen Gebrauch.

Eine angemessene Unterweisung wird für Personen, die nicht zum medizinischen Fachpersonal gehören, und die dieses Arzneimittel anwenden, empfohlen. Der Patient muss sich genau an die im Umkarton enthaltene Beilage „Wie Sie Pegasys injizieren“ halten.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankungen
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, es sei denn, diese kann mittels konventioneller Behandlung kontrolliert werden
- Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompenzierte Leberzirrhose
- Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4)
- HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert  $\geq 6$ , es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde
- Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5).
- Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitt 4.4 zu Benzylalkohol)
- Kinder und Jugendliche mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte, insbesondere schwerer Depression, Selbstmordgedanken oder Suizidversuchen.

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

**Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):** Schwerwiegende zentralnervöse Wirkungen, vor allem Depressionen, Selbstmordgedanken und Suizidversuche sind bei einigen Patienten während der Pegasys Behandlung und sogar auch nach Beendigung der Behandlung, vor allem während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit, beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet, wie zum Beispiel Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrung und Veränderungen des Geisteszustandes sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Alle Patienten sollten sorgfältig auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen überwacht werden. Falls Symptome psychiatrischer Erkrankungen auftreten, muss sich der verschreibende Arzt der möglichen Schwere dieser unerwünschten Wirkungen bewusst sein und die Notwendigkeit geeigneter therapeutischer Maßnahmen in Erwägung ziehen. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Pegasys abzubrechen, den Patienten weiterhin zu beobachten und, soweit erforderlich, psychiatrisch behandeln zu lassen.

*Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen:* Falls die Behandlung mit Pegasys bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, wenn eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Pegasys bei Kindern und Jugendlichen mit gegenwärtigen schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Patienten mit Suchtmittelmissbrauch:* HCV-infizierte Patienten, bei denen gleichzeitig ein Suchtmittelmissbrauch (Alkohol, Cannabis usw.) besteht, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen oder eine Verschlimmerung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen, wenn sie mit alfa-Interferon behandelt werden. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit einem alfa-Interferon als notwendig befunden wird, sollte vor Behandlungsbeginn das Bestehen gleichzeitiger psychiatrischer Erkrankungen und das Potenzial für den Missbrauch anderer Suchtmittel sorgfältig bewertet und entsprechend behandelt werden. Falls notwendig, sollte ein interdisziplinärer Ansatz mit psychologischer Betreuung oder einem Suchtspezialisten in Erwägung gezogen werden, um den Patienten zu beurteilen, zu behandeln und nachzubeobachten. Die Patienten sollten während der Behandlung und auch nach Behandlungsende engmaschig überwacht werden. Eine frühe Intervention bei Wiederauftreten oder Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen und Suchtmittelmissbrauch wird empfohlen.

### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit Pegasys allein oder in Kombination mit Ribavirin kam es bei Patienten zwischen 3 und 17 Jahren häufig zu Gewichtsverlust und Wachstumsverzögerung (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte vorsichtig gegenüber den bei Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien beobachteten Sicherheitsdaten von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es ist wichtig zu beachten, dass die Therapie mit Pegasys allein oder in Kombination mit Ribavirin zu einer Wachstumsverzögerung während der Behandlung führte, deren Reversibilität ungewiss ist.

Das Risiko einer Wachstumsverzögerung sollte gegen die Krankheitscharakteristika des Kindes, darunter Nachweise einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Komorbiditäten, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen können (wie z.B. eine HIV-Koinfektion), sowie prognostische Faktoren für das Therapieansprechen abgewogen werden (für HBV-Infektionen hauptsächlich HBV-Genotyp und ALT-Spiegel, für HCV-Infektionen hauptsächlich HCV-Genotyp und HCV-RNA-Spiegel) (siehe Abschnitt 5.1)

Wann immer möglich sollte das Kind nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden, damit das Risiko einer Wachstumsverzögerung verringert ist. Es gibt keine Daten zu Langzeitwirkungen auf die sexuelle Reife.

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Laboruntersuchungen vor und während der Therapie

Vor Beginn einer Therapie mit Pegasys empfiehlt es sich, bei jedem Patienten die Standardtests für die Blutwerte und die biochemischen Parameter durchzuführen.

Die folgenden Angaben können als Ausgangswerte für die Einleitung einer Therapie gelten:

- Thrombozytenzahl  $\geq 90\ 000$  Zellen/mm<sup>3</sup>
- absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1\ 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>
- ausreichend kontrollierte Schilddrüsenfunktion (TSH und T4)

Hämatologische Tests müssen nach 2 und 4 Wochen wiederholt werden, und biochemische Tests müssen nach 4 Wochen durchgeführt werden. Im Verlauf der Therapie müssen zusätzliche Tests in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (einschließlich Blutzuckerkontrolle).

In klinischen Prüfungen war während der Therapie mit Pegasys eine Abnahme sowohl der Leukozytenzahl als auch der absoluten Neutrophilenzahl zu beobachten, die üblicherweise innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen eintrat (siehe Abschnitt 4.8). Eine weitere Abnahme nach 8-wöchiger Therapie war selten. Die Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl war bei Dosisreduzierung oder Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.2). Die Neutrophilenwerte erreichten bei den meisten Patienten nach 8 Wochen Normalwerte und kehrten bei allen Patienten nach etwa 16 Wochen auf die Ausgangswerte zurück.

Die Therapie mit Pegasys ist mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl in Verbindung gebracht worden, die jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraums in der Nachbehandlungsphase wieder Vorbehandlungswerte erreichte (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen kann eine Änderung der Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2).

Das Auftreten einer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei bis zu 15 % der Patienten mit CHC beobachtet, die in klinischen Studien mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin behandelt worden waren. Die Häufigkeit hängt von der Behandlungsdauer und der Ribavirin-Dosis ab (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für die Entwicklung einer Anämie ist bei weiblichen Patienten höher.

Vorsicht ist geboten, wenn Pegasys in Kombination mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen angewendet wird.

Das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression, innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung eines Peginterferons und Ribavirin zusammen mit Azathioprin, ist in der Literatur berichtet worden. Diese Myelotoxizität war nach Absetzen der antiviralen HCV-Therapie und Azathioprin innerhalb von 4 bis 6 Wochen reversibel und trat nach Wiederaufnahme einer der beiden Behandlungen nicht erneut auf (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie bei Patienten mit CHC, die auf eine vorhergegangene Behandlung nicht angesprochen haben, ist bei den Patienten, welche die vorhergegangene Behandlung wegen hämatologischer Nebenwirkungen abgebrochen hatten, nicht ausreichend untersucht worden. Ärzte, die eine Behandlung dieser Patienten in Betracht ziehen, sollten sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Wiederbehandlung abwägen.

### Endokrines System

Bei Anwendung von alfa-Interferonen, einschließlich Pegasys, wurden Schilddrüsenfunktionsstörungen bzw. eine Verschlechterung bestehender Schilddrüsenstörungen beschrieben. Vor Beginn einer Therapie mit Pegasys müssen die TSH- und die T4-Werte bestimmt werden. Die Therapie mit Pegasys kann begonnen oder fortgesetzt werden, wenn die TSH-Werte medikamentös im Normbereich gehalten werden können. Die TSH-Werte müssen im Verlauf der Behandlung bestimmt werden, wenn der Patient klinische Anzeichen entwickelt, die auf eine mögliche Schilddrüsendysfunktion hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Behandlung mit Pegasys wurden Hypoglykämie, Hyperglykämie und Diabetes mellitus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Krankheitsbildern, die medikamentös nicht wirksam kontrolliert werden können, sollten keine Monotherapie mit Pegasys und keine Kombinationstherapie mit Pegasys/Ribavirin beginnen. Patienten, die während der Behandlung derartige Krankheitsbilder entwickeln und diese medikamentös nicht kontrolliert werden können, sollten die Behandlung mit Pegasys oder Pegasys/Ribavirin abbrechen (siehe Abschnitt 4.3).

### Herz-Kreislauf-System

Hypertonie, supraventrikuläre Arrhythmien, Stauungsinsuffizienz, Schmerzen im Brustkorb und Myokardinfarkt sind bei einer Therapie mit alfa-Interferonen einschließlich Pegasys in Verbindung gebracht worden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Pegasys ein Elektrokardiogramm erstellt wird. Falls eine Verschlechterung des kardiovaskulären Status eintritt, muss die Therapie abgesetzt oder beendet werden. Sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine Anämie auftreten, kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Ribavirin erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktion

Bei Patienten, die im Laufe der Behandlung Anzeichen einer Leberdekomensation entwickeln, muss Pegasys abgesetzt werden. Unter Pegasys wurden, auch bei CHC- und CHB-Patienten mit virologischem Ansprechen, Erhöhungen der ALT-Konzentrationen über die Ausgangswerte hinaus beobachtet. Bei Patienten, mit einer Langzeit-Therapie mit Pegasys, sollen die Leberenzyme und die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Kommt es trotz Dosisreduktion zu einem progredienten und klinisch signifikanten Anstieg des ALT-Spiegels oder einem gleichzeitigen direkten Bilirubin-Anstieg, so muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Im Gegensatz zur CHC ist bei CHB eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung nicht ungewöhnlich und durch vorübergehende und möglicherweise signifikante Anstiege der Serum-ALT charakterisiert. In klinischen Studien mit Pegasys bei HBV wurde ein deutlicher Anstieg der Transaminasen von leichten Veränderungen bei anderen Leberfunktionsparametern begleitet, ohne Hinweis auf eine hepatische Dekompensation. In etwa der Hälfte der Fälle überstiegen die Spitzenwerte das 10-Fache des oberen Normalwertes. Die Pegasys Dosis wurde bis zum Abklingen der Transaminasenspitzen reduziert oder abgesetzt, während die Behandlung in den Zwischenzeiten unverändert fortgesetzt wurde. Eine häufigere Überwachung der Leberfunktion wurde in jedem Fall empfohlen.

### Überempfindlichkeit

Schwere, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchialverengung, Anaphylaxie) wurden während einer Therapie mit alfa-Interferonen selten beobachtet. In diesem Fall muss die Therapie abgebrochen und umgehend eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Vorübergehende Exantheme machen eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich.

### Autoimmunerkrankung

Es ist über die Entwicklung von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen unter der Behandlung mit alfa-Interferonen berichtet worden. Patienten mit einer Prädisposition für Autoimmunerkrankungen unterliegen einem erhöhten Risiko. Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Autoimmunerkrankung sollten sorgfältig untersucht werden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Interferon-Therapie muss neu eingeschätzt werden (siehe auch *Endokrines System* in den Abschnitten 4.4 und 4.8).

Über Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH-Syndrom) ist bei Patienten mit CHC berichtet worden, die mit Interferon behandelt wurden. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse Entzündungserkrankung, welche die Augen, das Gehörssystem, die Hirnhaut und die Haut betrifft. Wenn ein VKH-Syndrom vermutet wird, sollte die antivirale Behandlung abgebrochen und eine Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Fieber/Infektionen

Obwohl Fieber, möglicherweise in Verbindung mit grippeähnlichen Symptomen, während einer Interferon-Therapie häufig gemeldet wird, müssen andere Ursachen für persistierendes Fieber, insbesondere schwere Infektionen (bakteriell, viral, fungal) ausgeschlossen werden, vor allem bei Patienten mit Neutropenie. Es wurde über schwerwiegende Infektionen (bakteriell, viral, fungal) und Sepsis während der Behandlung mit alfa-Interferonen, einschließlich Pegasys, berichtet. Eine geeignete Therapie gegen die Infektion sollte sofort begonnen und ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Okuläre Veränderungen

Bei Pegasys wurde in seltenen Fällen über Retinopathien einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, Papillenödem, Optikusneuropathie und retinalen Arterien- bzw. Venenverschluss berichtet, was zum Verlust des Sehvermögens führen kann. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Jeder Patient, der über eine Minderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, muss sofort einer vollständigen Augenuntersuchung unterzogen werden. Bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit vorbestehenden ophthalmologischen Störungen (z.B. diabetische oder hypertensive Retinopathie) sollten während der Behandlung mit Pegasys wiederholt Augenuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Pegasys muss bei den Patienten abgebrochen werden, bei denen Augenerkrankungen neu auftreten oder sich verschlechtern.

## Pulmonale Veränderungen

Während der Therapie mit Pegasys wurden pulmonale Störungen wie Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Lungenentzündung und Pneumonitis beschrieben. Bei Auftreten persistierender oder nicht geklärter Lungeninfiltrate oder Lungenfunktionsstörungen muss die Behandlung abgebrochen werden.

## Erkrankungen der Haut

Die Anwendung von alfa-Interferonen wurde mit einer Exazerbation oder der Auslösung einer Psoriasis und Sarkoidose in Zusammenhang gebracht. Bei bestehender Psoriasis ist Pegasys mit Vorsicht einzusetzen. Bei der Entstehung oder Verschlechterung von Psoriasis-Läsionen muss ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

## Transplantation

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin wurde bei Patienten nach einer Transplantation der Leber oder anderer Organe nicht untersucht. Transplantatabstoßungen der Leber und der Niere wurden im Zusammenhang mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet.

## HIV-HCV-Koinfektion

Bitte informieren Sie sich in der jeweiligen Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit der HCV-Therapie angewendet werden, über produktspezifische Toxizitäten und das Potenzial für überschneidende Toxizitäten mit Pegasys, mit oder ohne Ribavirin, sowie über deren Beherrschung. In der Studie NR15961, in der Patienten gleichzeitig mit Stavudin und einer Interferon-Therapie mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, betrug die Inzidenz für Pankreatitis und/oder Lactatazidose 3 % (12/398).

Patienten mit einer HIV-Begleitinfektion, die eine hoch dosierte antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Lactatazidose zu entwickeln. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Pegasys und Ribavirin zusätzlich zu einer HAART-Therapie verabreicht werden (siehe Fachinformation von Ribavirin).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können bei der Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Interferonen, einschließlich Pegasys, ein erhöhtes Risiko haben, eine Leberdekompensation zu entwickeln, möglicherweise mit Todesfolge. Ausgangswerte bei Zirrhose-Patienten mit einer Koinfektion, die mit einer Leberdekompensation assoziiert sein können, umfassen: erhöhtes Serum-Bilirubin, vermindertes Hämoglobin, erhöhte alkalische Phosphatase oder verminderte Thrombozytenzahl und die Behandlung mit Didanosin (ddI).

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung müssen koinfizierte Patienten eng auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation (einschließlich Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, eingeschränkte hepatische Synthesefunktion; z.B. Child-Pugh-Punktwert von 7 oder größer) überwacht werden. Der Child-Pugh-Punktwert kann durch Faktoren, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen (d.h. indirekte Hyperbilirubinämie, erniedrigtes Albumin), beeinflusst werden und ist nicht unbedingt der hepatischen Dekompensation zuzuschreiben. Die Behandlung sollte bei Patienten mit hepatischer Dekompensation sofort abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer HIV-HCV-Koinfektion und CD4-Zahlen unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup> liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Deshalb ist bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen Vorsicht geboten.

## Dentale und periodontale Erkrankungen

Dentale und periodontale Erkrankungen, die zu einem Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Des Weiteren könnte während einer Langzeitbehandlung mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin Mundtrockenheit eine schädigende Wirkung auf die Zähne und die Schleimhäute des Mundes haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und sich regelmäßig einer zahnärztlichen Untersuchung unterziehen. Außerdem können einige Patienten unter Erbrechen leiden. Im Falle einer solchen Reaktion sollte man ihnen raten, ihren Mund anschließend gründlich auszuspülen.

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“) verbunden. Es darf nicht an Früh- oder Neugeborene verabreicht werden. Es kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren zu toxischen und anaphylaktoiden Reaktionen führen.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Anwendung von 180 Mikrogramm Pegasys einmal wöchentlich bei gesunden männlichen Probanden über 4 Wochen hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Mephenytoin, Dapson, Debrisoquin oder Tolbutamid. Daher hat Pegasys vermutlich keine Bedeutung für die *In-vivo*-Stoffwechselaktivitäten der Isoenzyme Cytochrom P450 3A4, 2C9, 2C19 und 2D6.

In derselben Studie wurde eine Zunahme der AUC für Theophyllin (Marker für die Aktivität von Cytochrom P450 1A2) um 25 % beobachtet, was eine Hemmung des Cytochrom P450 1A2 durch Pegasys belegt. Die Theophyllin-Serumkonzentrationen müssen überwacht und die Theophyllin-Dosierung bei Patienten, die gleichzeitig Theophyllin und Pegasys erhalten, entsprechend angepasst werden. Mit einer maximalen Interaktion zwischen Theophyllin und Pegasys ist nach einer Therapie mit Pegasys von mehr als vier Wochen zu rechnen.

## Patienten mit einer HCV- oder HBV-Monoinfektion

In einer pharmakokinetischen Studie mit 24 HCV-Patienten, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten (mittlere Dosis 95 mg; Dosisbereich 30 mg bis 150 mg), war die Behandlung mit Pegasys 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich über 4 Wochen mit mittleren Methadonspiegeln verbunden, die 10 % bis 15 % über dem Ausgangswert lagen. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist unbekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Methadontoxizität hin überwacht werden. Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden.

Ribavirin, welches einen inhibitorischen Effekt auf die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase hat, kann mit dem Metabolismus von Azathioprin interferieren und möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen, die mit der Myelotoxizität bei Patienten,

die mit Azathioprin behandelt worden waren, in Zusammenhang gebracht wurde. Die Anwendung von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Ribavirin und Azathioprin das potenzielle Risiko rechtfertigt, wird während der gleichzeitigen Anwendung mit Azathioprin eine enge hämatologische Überwachung empfohlen, um Anzeichen einer Myelotoxizität zu erkennen. Im Falle des Auftretens einer Myelotoxizität sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse von pharmakokinetischen Auswertungen innerhalb zulassungsrelevanter Phase-III-Studien zeigten keine Interaktionen zwischen Lamivudin und Pegasys bei HBV-Patienten oder zwischen Pegasys und Ribavirin bei HCV-Patienten.

Eine klinische Studie zur Prüfung der Kombination von Telbivudin 600 mg täglich mit pegyliertem Interferon alfa-2a, 180 Mikrogramm einmal in der Woche als subkutane Injektion zur Behandlung von HBV ergab Hinweise, dass die Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Die hierfür verantwortlichen Ursachen sind unbekannt. Daher kann die gleichzeitige Behandlung mit Telbivudin und anderen Interferonen (pegyliert oder Standard) ein erhöhtes Risiko bedingen. Darüber hinaus ist der Nutzen einer Kombination von Telbivudin mit Interferon alfa (pegyliert oder Standard) derzeit nicht nachgewiesen. Deshalb ist die Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### HIV-HCV koinfizierte Patienten

Bei 47 HIV-HCV koinfizierten Patienten, die eine 12-wöchige pharmakokinetische Substudie abschlossen, um die Wirkung von Ribavirin auf die intrazelluläre Phosphorylierung einiger nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer (Lamivudin und Zidovudin oder Stavudin) zu prüfen, gab es keinen ersichtlichen Hinweis auf Wechselwirkungen. Jedoch waren die Konfidenzintervalle wegen der hohen Variabilität sehr weit. Die Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin schien bei gleichzeitiger Gabe von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) nicht beeinflusst zu werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Die Verfügbarkeit von Didanosin oder seinem aktiven Metaboliten (Dideoxyadenosin 5'-triphosphat) ist *in vitro* erhöht, wenn Didanosin gleichzeitig mit Ribavirin verabreicht wird. Fälle von tödlichem Leberversagen, ebenso wie periphere Neuropathie, Pankreatitis und symptomatische Hyperlactatämie/Lactatazidose sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Ribavirin berichtet worden.

Die Verschlimmerung einer durch Ribavirin verursachten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil des Schemas der HIV-Behandlung war, wenngleich der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin in einem antiretroviralen Therapieschema zu ersetzen, auch wenn dieses schon eingesetzt wird. Dies wäre besonders bei Patienten wichtig, die in der Vorgeschichte eine durch Zidovudin induzierte Anämie aufweisen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Peginterferon alfa-2a bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pegasys darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Peginterferon alfa-2a/Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Peginterferon alfa-2a auf die weibliche Fertilität vor. Bei der Verabreichung von Peginterferon alfa-2a an weibliche Affen wurde eine Verlängerung des Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### *Anwendung mit Ribavirin*

Signifikante teratogene und/oder embryotoxische Effekte sind bei allen gegen Ribavirin exponierten Tierspezies gezeigt worden. Eine Ribavirin-Therapie ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Pegasys 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 Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

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

Pegasys hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Benommenheit, Verwirrung, Somnolenz oder Müdigkeit auftreten, müssen angehalten werden, weder aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen noch Maschinen zu bedienen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie*

Die Ergebnisse klinischer Studien und retrospektiver Analysen bei Patienten mit Polycythaemia vera und essentieller Thrombozythämie zeigten keine zusätzlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die bei Patienten mit CHB oder CHC beobachtet wurden und die in Tabelle 9 aufgeführt sind.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere sensorische Neuropathie, Visuelle Störungen, Depression des Grads 1/2, Leukopenie, Anstieg der hepatischen ASAT-Transaminasen, Hypertonie, Ermüdung, Lymphopenie, Anämie und Lymphozytopenie, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Hauttoxizität, Asthenie und gastrointestinale Symptome.

#### *Chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten*

In klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen und einer 24-wöchigen Nachbeobachtung war das Sicherheitsprofil von Pegasys bei CHB dem Sicherheitsprofil bei CHC ähnlich. Mit Ausnahme von Fieber war die Häufigkeit der berichteten unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten mit CHB, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden, deutlich niedriger als bei CHC-Patienten, die ebenfalls mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden (siehe Tabelle 9). Unerwünschte Ereignisse traten bei 88 % der mit Pegasys behandelten Patienten auf im Vergleich zu 53 % bei Patienten in der Lamivudin-Vergleichsgruppe, während bei 6 % der mit Pegasys behandelten Patienten und bei 4 % der mit Lamivudin behandelten Patienten

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Studien auftraten. Unerwünschte Ereignisse oder pathologisch veränderte Laborwerte führten bei 5 % der Patienten zum Behandlungsabbruch mit Pegasys, während weniger als 1 % der Patienten die Behandlung mit Lamivudin aus diesen Gründen abbrachen. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose, die die Behandlung abbrachen, war in jeder Behandlungsgruppe ähnlich zur Gesamtpopulation.

#### *Chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten*

Die Häufigkeit und der Schweregrad der am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Pegasys sind vergleichbar mit denen, über die bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2a berichtet wurde (siehe Tabelle 9). Die bei der Anwendung von 180 Mikrogramm Pegasys am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren meist leicht bis mäßig schwer und ließen sich ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch beherrschen.

#### *Chronische Hepatitis C bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen*

Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Pegasys in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen ähnlich wie das Sicherheitsprofil bei unvorbehandelten Patienten. In einer klinischen Studie mit Patienten, die zuvor auf pegyliertes Interferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen hatten und die eine 48- oder 72-wöchige Behandlung erhielten, betrug die Häufigkeit eines Abbruchs der Behandlung mit Pegasys und Ribavirin wegen unerwünschter Ereignisse oder auffälliger Laborwerte im 48-wöchigen Behandlungsarm 6 % bzw. 7 % und im 72-wöchigen Behandlungsarm 12 % bzw. 13 %. Gleichmaßen war bei Patienten mit Zirrhose oder mit dem Übergang zu einer Zirrhose die Häufigkeit des Abbruchs der Behandlung mit Pegasys und Ribavirin im 72-wöchigen Behandlungsarm höher (13 % bzw. 15 %) als im 48-wöchigen Behandlungsarm (6 % bzw. 6 %). Patienten, die eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin wegen hämatologischer Toxizität abgebrochen hatten, waren aus dieser Studie ausgeschlossen.

In einer anderen klinischen Studie wurden Patienten mit Nichtansprechen und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (Ishak Score von 3 bis 6) und niedrigen Thrombozytenausgangswerten von 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> über 48 Wochen behandelt. Folgende Auffälligkeiten hämatologischer Laborwerte wurden während der ersten 20 Wochen der klinischen Prüfung beobachtet: Anämie (26 % der Patienten hatten einen Hämoglobinwert < 10 g/dl), Neutropenie (30 % hatten eine absolute Neutrophilenzahl < 750 Zellen/mm<sup>3</sup>) und Thrombozytopenie (13 % hatten eine Thrombozytenzahl < 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup>), (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Chronische Hepatitis C und HIV-Koinfektion*

Bei HIV-HCV koinfizierten Patienten sind die Profile der klinischen Nebenwirkungen, über die bei Pegasys als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Ribavirin berichtet wurde, ähnlich den Profilen, die bei Patienten mit alleiniger HCV-Infektion beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen wurden bei  $\geq 1$  % bis  $\leq 2$  % der HIV-HCV-Patienten, die mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, berichtet: Hyperlactazidämie/Lactatazidose, Influenza, Pneumonie, Affektlabilität, Apathie, Tinnitus, pharyngolaryngeale Schmerzen, Lippenentzündung, erworbene Lipodystrophie und Chromaturie. Die Behandlung mit Pegasys war mit einer Abnahme der absoluten CD4+ Zellzahlen innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden, ohne prozentuale Abnahme der CD4+ Zellen. Die Abnahme der CD4+ Zellzahlen war nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie reversibel. Die Anwendung von Pegasys hatte keinen erkennbar negativen Einfluss auf die Kontrolle der HI-Virämie während der Therapie oder danach. Begrenzte Sicherheitsdaten sind bei koinfizierten Patienten mit einer CD4+ Zellzahl < 200/mm<sup>3</sup> verfügbar.

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

In Tabelle 9 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die bei der Pegasys Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit CHB oder CHC und in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC berichtet wurden. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nachfolgend nach

Häufigkeit angegeben: 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Bei Spontanberichten zu Nebenwirkungen nach der Markteinführung ist die Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

**Tabelle 9: Nebenwirkungen, über die bei der Pegasys Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin in klinischen Prüfungen oder nach der Zulassung berichtet wurden**

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, orale Candidamykose, Herpes simplex, fungale, virale und bakterielle Infektionen	Pneumonie, Hautinfektionen	Endokarditis, Otitis externa		Sepsis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Lebertumor			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Anämie, Lymphadenopathie		Panzytopenie	Aplastische Anämie	Isolierte Aplasie der Erythropoese (pure red cell aplasia, PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems			Sarkoidose, Thyreoiditis	Anaphylaxie, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis	Idiopathische oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentransplantaten, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Hyperthyreose	Diabetes	Diabetische Ketoazidose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Dehydration			
Psychiatrische Erkrankungen	Depression*, Angstgefühl, Schlaflosigkeit*	Aggressivität, Stimmungsschwankungen, emotionale Verstimmung, Nervosität, verminderte Libido	Selbstmordgedanken, Halluzinationen	Selbstmord, psychotische Erkrankungen		Manie, bipolare Störungen, Mordgedanken

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit*, Konzentrationschwäche	Synkopen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schwäche, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörungen, Alpträume, Somnolenz	Periphere Neuropathie	Koma, Konvulsionen, Fazialislähmung		Zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen		Verschwommensehen, Augenschmerzen, Augenentzündung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuropathie, Papilloedem, retinale Gefäßstörung, Retinopathie, Hornhautulcus	Verlust des Sehvermögens	Seröse Netzhautablösung, Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Ohrenschmerzen	Gehörverlust			
Herzerkrankungen		Tachykardie, periphere Ödeme, Palpitationen		Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Angina pectoris, Arrhythmien, Vorhofflimmern, Perikarditis, supraventrikuläre Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Erröten	Bluthochdruck	Hirnblutungen, Vaskulitis		Periphere Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Nasopharyngitis, Sinussekretstauungen, Nasensekretstauungen, Rhinitis, rauher Hals	Pfeifendes Atmen	Interstitielle Pneumonitis einschließlich letalem Ausgang, Lungenembolie		Pulmonale arterielle Hypertonie <sup>§</sup>

<b>System- organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö*, Übelkeit*, Abdominalschmerzen*	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Mundgeschwüre, Zahnfleischbluten, Glossitis, Stomatitis, Flatulenz, Mundtrockenheit	Magen-Darmblutungen	Peptisches Ulkus, Pankreatitis		Ischämische Colitis, Pigmentierung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Leberversagen, Cholangitis, Fettleber		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut	Psoriasis, Urtikaria, Ekzem, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Hauterkrankungen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Nachtschweiß			Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe		Myositis		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Niereninsuffizienz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Fieber, Rigor*, Schmerzen*, Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Applikations- stelle*, Reizbarkeit*	Schmerzen im Brustkorb, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallun- gen, Durstempfin- dung				
Untersu- chungen		Gewichtsver- lust				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen				Überdosis gleichzeitig eingenom- mener Substanzen		

\*Diese Nebenwirkungen traten häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Patienten mit chronischer Hepatitis B auf, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurden.

§Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Pulmonale arterielle Hypertonie*

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.

### *Laborwerte*

Die Behandlung mit Pegasys war mit veränderten Laborwerten verbunden: erhöhte ALT, erhöhtes Bilirubin, Störungen des Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie), Hyperglykämie, Hypoglykämie sowie erhöhte Triglyzeridspiegel (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl bei der Pegasys Monotherapie als auch bei der Kombinationsbehandlung mit Ribavirin führten erhöhte ALT-Spiegel bei bis zu 2 % der Patienten zu einer Dosisanpassung oder zu einem Abbruch der Therapie.

Die Therapie mit Pegasys war mit abnehmenden Werten hämatologischer Parameter verbunden (Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und Hämoglobin), wobei im Allgemeinen durch Dosisanpassung eine Besserung bzw. nach Absetzen der Therapie innerhalb von 4 bis 8 Wochen eine Rückkehr zu den Werten vor Behandlungsbeginn erzielt wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Mäßige (absoluter Neutrophilenwert  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) bzw. schwere (absoluter Neutrophilenwert  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) Neutropenie wurde bei 24 % (216/887) bzw. bei 5 % (41/887) der Patienten beobachtet, die 48 Wochen mit Pegasys 180 Mikrogramm und Ribavirin 1 000/1 200 Milligramm behandelt wurden.

### *Anti-Interferon-Antikörper*

1 % - 5 % der Patienten, die mit Pegasys behandelt wurden, entwickelten neutralisierende Anti-Interferon-Antikörper. Wie bei anderen Interferonen war bei CHB eine höhere Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern zu sehen. Dies ging jedoch bei keiner Erkrankung mit einem Ausbleiben des therapeutischen Ansprechens einher.

### *Schilddrüsenfunktion*

Unter der Therapie mit Pegasys kam es zu klinisch signifikanten Abweichungen der Schilddrüsenwerte, die klinische Maßnahmen erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die beobachtete Häufigkeit (4,9 %) bei Patienten, die Pegasys/Ribavirin (NV15801) erhalten haben, entsprach denen, die mit anderen Interferonen beobachtet wurden.

### *Laborwerte bei HIV-HCV koinfizierten Patienten*

Obwohl hämatologische Toxizitäten wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei HIV-HCV-Patienten häufiger auftraten, konnten diese in den meisten Fällen durch Dosisanpassung und den Gebrauch von Wachstumsfaktoren beherrscht werden und erforderten selten eine vorzeitige Beendigung der Behandlung. Ein Abfall der Neutrophilen unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> wurde bei 13 % bzw. 11 % der Patienten beobachtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Ein Abfall der Thrombozyten unter 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> wurde bei 10 % bzw. 8 % der Patienten beobachtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Über Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei 7 % bzw. 14 % der Patienten berichtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis B*

In einer klinischen Studie (YV25718) mit 111 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die 48 Wochen lang mit Pegasys behandelt wurden, war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen mit CHB und mit dem von Kindern und Jugendlichen mit CHC.

Die mittleren Änderungen der Z-Scores für Größe und Gewicht gegenüber den Ausgangswerten betragen in Woche 48 in Studie YV25718 bei den mit Pegasys behandelten Patienten -0,07 und -0,21 (n=108 beziehungsweise n=106) im Vergleich zu -0,01 und -0,08 (jeweils n=47) bei den unbehandelten Patienten. In Woche 48 der Behandlung mit Pegasys wurde eine Abnahme des Größen- oder Wachstumspercentils von mehr als 15 Perzentilen bezogen auf die Standardwachstumskurven bei 6 % der Patienten für die Körpergröße und bei 13 % der Patienten für das Gewicht beobachtet, dagegen bei 2 % der Patienten für die Körpergröße und 9 % für das Gewicht der unbehandelten Patienten. Eine Wachstumserholung nach der Behandlung wurde bei der Mehrzahl der Patienten in Studien zur Kurzzeit- (81 % bis zu 2 Jahre) und Langzeitbeobachtung (82 % bis zu 5 Jahre) festgestellt.

#### *Chronische Hepatitis C*

In einer klinischen Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 5 bis 17 Jahren), die mit Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1), waren bei etwa einem Drittel der Patienten Dosisanpassungen erforderlich, am häufigsten wegen Neutropenie und Anämie. Im Allgemeinen war das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen. In der Studie mit Kindern und Jugendlichen waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten unter bis zu 48-wöchiger Kombinationsbehandlung mit Pegasys und Ribavirin grippeähnliche Erkrankung (91 %), Kopfschmerzen (64 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (56 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (45 %). In Tabelle 10 sind die in dieser Behandlungsgruppe (n = 55) berichteten Nebenwirkungen vollständig aufgelistet. Sieben Patienten, die über 48 Wochen eine Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin erhielten, brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (Depression, abnormale Befunde bei psychiatrischen Untersuchungen, vorübergehende Erblindung, retinale Exsudate, Hyperglykämie, Typ-1-Diabetes und Anämie). Die meisten in der Studie berichteten Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Schwere Nebenwirkungen wurden bei zwei Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe mit Pegasys und Ribavirin berichtet (Hyperglykämie und Cholezystektomie).

Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern und Jugendlichen, die mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin behandelt

wurden, war nach 48 Wochen Behandlung die Gewichtszunahme und das Größenwachstum im Vergleich zu den Ausgangswerten verzögert. Die Perzentile der altersgemäßen Gewichts- und Größenverteilung der Patienten nahm während der Behandlung gegenüber der Standardbevölkerung ab. Am Ende der 2-jährigen Nachbeobachtungsphase waren die meisten Patienten wieder innerhalb der Gewichts- und Größenwachstumsperzentile, die auf den Normverläufen der Ausgangswerte basieren (das mittlere Perzentil für das Gewicht lag zu Studienbeginn bei 64 % und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 60 %; das mittlere Perzentil für die Körpergröße lag zu Studienbeginn bei 54 % und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 56 %). Bei Behandlungsende kam es bei 43 % der Patienten zu einer Abnahme der Gewichtsperzentile um 15 Perzentile oder mehr und bei 25 % (13 von 53) kam es zu einer Abnahme der Wachstumsperzentile um 15 Perzentile oder mehr bezogen auf die Standard-Wachstumskurven. 2 Jahre nach der Behandlung blieben 16 % (6 von 38) der Patienten 15 oder mehr Perzentile unter ihrer Ausgangsgewichtskurve und 11 % (4 von 38) blieben 15 oder mehr Perzentile unter ihrer Ausgangswachstumskurve.

55 % (21 von 38) der Patienten, die die Ursprungsstudie abschlossen, wurden in die Langzeit-Nachbeobachtungsphase aufgenommen, die bis zu sechs Jahre nach Behandlungsende andauerte. Die Studie zeigte, dass eine zwei Jahre nach der Behandlung festgestellte Wachstumserholung auch sechs Jahre nach der Behandlung noch anhielt. Einige Patienten, die zwei Jahre nach Ende der Behandlung mehr als 15 Perzentile unterhalb ihrer erwarteten Größenkurve lagen, erreichten entweder sechs Jahre nach der Behandlung wieder ihrer Größenkurve vergleichbare Perzentile oder es wurde ein nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehender ursächlicher Faktor identifiziert. Die zur Verfügung stehenden Daten sind für die Schlussfolgerung, dass eine durch die Behandlung mit Pegasys bedingte Wachstumsverzögerung in allen Fällen reversibel ist, nicht ausreichend.

**Tabelle 10: Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit HCV-Infektion berichtet wurden, die in der Studie NV17424 Pegasys plus Ribavirin zugeteilt waren**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektiöse Mononukleose, Streptokokken-Pharyngitis, Influenza, virale Gastroenteritis, Candidiasis, Gastroenteritis, Zahnabszess, Hordeolum, Infektionen der Harnwege, Infektionen, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hyperglykämie, Typ 1 Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Depression, Angst, Halluzinationen, anormales Verhalten, Aggressionen, Wut, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Migräne
Augenerkrankungen		Vorübergehende Erblindung, retinale Exsudate, Sehschwäche, Augenirritation, Augenschmerzen, Augenjucken
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis, Übelkeit, aphtöse Stomatitis, orale Erkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Geschwollenes Gesicht, Arzneimittelexanthem

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparates	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Inkontinenz, Störungen im Harnwegssystem
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginaler Ausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Grippeähnliche Erkrankung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit, Fatigue	Pyrexie, Hämatom an der Einstichstelle in ein Blutgefäß, Schmerzen
Untersuchungen		Abnormale psychiatrische Beurteilung
Chirurgische und medizinische Eingriffe		Zahn ziehen, Cholezystektomie
Soziale Umstände		Erziehungsprobleme

### *Laborwerte*

Ein Abfall des Hämoglobins, der Neutrophilen und der Thrombozyten oder eine Erhöhung der ALT-Werte kann eine Dosisreduktion oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Laborwertauffälligkeiten, die während der klinischen Studie aufgetreten sind, gingen kurz nach Beendigung der Behandlung 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Von Überdosierungen zwischen zwei Injektionen an aufeinanderfolgenden Tagen (anstatt eines wöchentlichen Intervalls) bis zur täglichen Injektion über 1 Woche (d. h. 1 260 Mikrogramm/Woche) ist berichtet worden. Bei keinem dieser Patienten traten ungewöhnliche oder schwerwiegende Ereignisse auf, die eine Beendigung der Behandlung notwendig machten. Bei Nierenzellkarzinom und chronischer myeloischer Leukämie wurden in klinischen Studien wöchentliche Dosen von bis zu 540 bzw. 630 Mikrogramm angewendet. Die dosisbegrenzenden toxischen Reaktionen waren Müdigkeit, erhöhte Leberenzyme, Neutropenie und Thrombozytopenie und sind typische Effekte einer Interferon-Therapie.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferon, ATC-Code: L03AB11

#### Wirkmechanismus

Die Konjugation des PEG-Bestandteiles (bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol]) an Interferon alfa-2a bildet das pegylierte Interferon alfa-2a (Pegasys). Pegasys zeigt *in vitro* die antiviralen und antiproliferativen Aktivitäten, die für Interferon alfa-2a charakteristisch sind.

Interferon alfa-2a wird mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] bis zu einem Substitutionsgrad von einem Mol Polymer/Mol Eiweiß konjugiert. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt etwa 60 000, wobei der Proteinanteil etwa 20 000 ausmacht.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Hepatitis C, die eine Therapie mit 180 Mikrogramm Pegasys erhalten und darauf ansprechen, nehmen die HCV-RNA-Spiegel biphasisch ab. Die erste Phase der Abnahme tritt 24 bis 36 Stunden nach der ersten Dosis von Pegasys ein, gefolgt von der zweiten Phase der Abnahme, die bei den Patienten mit anhaltendem Ansprechen über die nächsten 4 bis 16 Wochen fort dauert. Ribavirin hatte keinen signifikanten Effekt auf die anfängliche virale Kinetik während der ersten 4 bis 6 Wochen bei Patienten, die mit der Kombination von Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2a oder Interferon alfa behandelt wurden.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen primär auf bibliographischen Daten aus zwei prospektiven, Prüfer-initiierten, offenen Studien, MPD-RC 112 und MPD-RC 111.

#### Studie MPD-RC 112

In der vom Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) durchgeführten randomisierten, Prüfer-initiierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie erfolgte ein Vergleich zwischen Hydroxyurea (HU) und PEG-IFN- $\alpha$ -2a bei therapienaiven (TN) Hochrisikopatienten mit essentieller Thrombozythämie (ET; n = 81) oder Polycythaemia vera (PV; n = 87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Der primäre Endpunkt war die Rate des kompletten Ansprechens (CR) gemäß den Kriterien des European LeukaemiaNet (ELN) nach 12 Monaten Behandlung. CR war definiert als Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/l$ , HCT  $< 45\%$  ohne Phlebotomie (nur bei Patienten mit PV), Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/l$ , Abklingen der Splenomegalie und Abklingen der krankheitsbedingten Symptome (mikrovaskuläre Störungen, Kopfschmerzen und Pruritus). PEG-IFN- $\alpha$ -2a wurde in einer Dosierung von 45 Mikrogramm/Woche subkutan selbst verabreicht und in monatlichen Schritten von 45 Mikrogramm auf maximal 180 Mikrogramm/Woche titriert. HU wurde mit einer Dosis von 500 mg zweimal täglich eingeleitet.

Insgesamt wurden 168 Patienten aufgenommen und per Randomisierung den Behandlungsarmen zugewiesen (86 HU, 82 PEG-IFN- $\alpha$ -2a). Zu Studienbeginn lag das mittlere Alter bei 63 Jahren bzw. bei 60 Jahren und die mittlere ET/PV-Dauer bei 3,1 bzw. bei 2,6 Monaten im HU-Arm bzw. im PEG-IFN- $\alpha$ -2a-Arm. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 81,0 Wochen im HU-Arm bzw. 94,6 Wochen im PEG-IFN- $\alpha$ -2a-Arm. 74 % der Patienten, die HU erhielten und 87 % der Patienten, die PEG-IFN- $\alpha$ -2a erhielten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten oder länger behandelt. In Tabelle 11 ist das Ansprechen nach Behandlungsarm dargestellt.

**Tabelle 11: Ansprechen nach Behandlungsarm nach 12 Monaten in Studie MPD-RC 112**

	HU (n = 86), %	PEG (n = 82), %
Komplettes Ansprechen (CR)	32 (37 %)	29 (35 %)
ET	19 (45 %)	17 (44 %)
PV	13 (30 %)	12 (28 %)

#### Studie MPD-RC 111

In dieser einarmigen, offenen, multizentrischen, ebenfalls vom MPD-RC durchgeführten Phase-II-Studie wurde das hämatologische Ansprechen auf PEG-IFN- $\alpha$ -2a bei 50 PV- und 65 ET-Patienten, die resistent gegenüber HU waren oder HU nicht vertrugen, bewertet (NCT01259817/MPD-RC 111). Der primärer Endpunkt war die CR- oder PR-Rate nach 12 Monaten Behandlung gemäß den ELN-Kriterien. PEG-IFN- $\alpha$ -2a wurde in einer Dosierung von 45 Mikrogramm/Woche subkutan selbst verabreicht und in monatlichen Schritten von 45 Mikrogramm auf maximal 180 Mikrogramm/Woche titriert. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 78,5 Monate bei ET-Patienten bzw. 82 Monate bei PV-Patienten.

Nach 12 Monaten hatten 28 ET-Patienten (43,1 %) ein CR und 17 ET-Patienten (26,2 %) ein PR erreicht, was einer Gesamtansprechrate (ORR) von 69,2 % entsprach (95%-KI, 56,6 %-80,0 %). Von den PV-Patienten hatten 11 (22 %) ein CR und 19 (38 %) ein PR erreicht, was einer ORR von 60 % entsprach (95%-KI, 45,2 %-73,6 %).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pegasys eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Polycythaemia vera und der essentiellen Thrombozythämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Chronische Hepatitis B*

##### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen

Eine auf Patientenebene durchgeführte Metaanalyse von 9 klinischen Studien mit Pegasys (n = 1 423) bei Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer CHB ergab, dass die HBsAg- und HBV-DNA-Spiegel in Woche 12 der Behandlung bei bestimmten Genotypen die Vorhersage eines Behandlungserfolges in Woche 24 nach Behandlung ermöglichen. Die statistischen Kenngrößen dieser Biomarker sind in Tabelle 12 dargelegt. Es kann kein einzelner Biomarker mit Cutoff identifiziert werden, der alle statistischen Kenngrößen (negativer Prognosewert [NPW], Sensitivität, Spezifität) und praktischen Überlegungen (Einfachheit, Zweckmäßigkeit) optimiert. Erwägungen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs sollten jeweils im Zusammenhang mit der klinischen Situation des Einzelfalls entschieden werden.

Bei Patienten mit HBeAg-positiver HBV-Infektion der Genotypen B und C, HBsAg > 20 000 IE/ml oder HBV-DNA > 8 log<sub>10</sub> IE/ml in Woche 12 nach Beginn der Behandlung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine HBeAg-Serokonversion und HBV-DNA < 2 000 IE/ml in Woche 24 nach Behandlung (NPW > 90 %) erreicht werden. Bei den HBV-Genotypen A und D war die Subgruppe zu klein für eine Auswertung.

Bei Patienten mit einer HBeAg-negativen HBV-Infektion vom Genotyp D, HBsAg > 20 000 IE/ml oder HBV-DNA > 6,5 log<sub>10</sub> IE/ml in Woche 12 nach Beginn der Behandlung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass keine HBV-DNA-Werte < 2 000 IE/ml und keine Normalisierung des ALT-Wertes in Woche 24 nach Behandlung erreicht werden. Die Subgruppe mit HBV-Genotyp A war zu klein für eine Auswertung. Für Patienten mit einer HBeAg-negativen HBV-Infektion vom Genotyp B oder -C kann kein Biomarker mit ausreichender Aussagekraft identifiziert werden.

Andere publizierte behandlungsrelevante Biomarker, die prädiktiv für einen Behandlungserfolg mit Pegasys sind, können in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 12: Aussagekraft einzelner Biomarker in Woche 12 der Behandlung von Patienten mit HBeAg-positiver oder HBeAg-negativer CHB nach Genotyp**

Genotyp	Cutoff (IE/ml)	NPW	Sensitivität	Spezifität
<b>HBeAg-positiv<sup>(a)</sup></b>				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log <sub>10</sub>	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log <sub>10</sub>	0,98	0,98	0,19
<b>HBeAg-negativ<sup>(a)</sup></b>				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6,5 log <sub>10</sub>	1,00	1,00	0,11

NPW= negativer prädiktiver Wert; Sensitivität = % aller Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben und auf die die Regeln für einen Behandlungsabbruch nicht zutreffen; Spezifität = % aller Patienten, die auf die Behandlung nicht angesprochen haben und auf die die Regeln für einen Behandlungsabbruch zutreffen

(a) Ein Ansprechen auf die Behandlung bei HBeAg-positiven Patienten war definiert als eine HBeAg-Serokonversion (definiert als Verlust von HBeAg und Vorhandensein von anti-HBe) + HBV-DNA < 2 000 IE/ml 6 Monate nach der Behandlung und ein Ansprechen auf die Behandlung bei HBeAg-negativen Patienten war definiert als eine HBV-DNA < 2 000 IE/ml + Normalisierung des ALT-Wertes 6 Monate nach der Behandlung.

Alle klinischen Studien rekrutierten Patienten mit CHB, die eine aktive virale Replikation, gemessen mittels HBV-DNA, erhöhte ALT-Spiegel und eine Leberbiopsie entsprechend einer chronischen Hepatitis, aufwiesen. Die Studie WV16240 rekrutierte Patienten, die HBeAg-positiv waren, während die Studie WV16241 Patienten rekrutierte, die HBeAg-negativ und Anti-HBe-positiv waren. In beiden Studien betrug die Behandlungsdauer 48 Wochen gefolgt von einer behandlungsfreien Nachbeobachtung von 24 Wochen. In beiden Studien wurde Pegasys und Placebo gegen Pegasys und Lamivudin und gegen Lamivudin alleine geprüft. In diesen Studien waren keine HBV-HIV koinfizierten Patienten eingeschlossen.

Die Ansprechraten in beiden Studien am Ende der Nachbeobachtung sind in Tabelle 13 dargestellt. In der Studie WV16240 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte HBeAg-Serokonversion und HBV-DNA unter 10<sup>5</sup> Kopien/ml. In der Studie WV16241 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte ALT-Normalisierung und HBV-DNA unter 2 × 10<sup>4</sup> Kopien/ml. Die HBV-DNA wurde mit dem COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR-Test (Nachweisgrenze 200 Kopien/ml) bestimmt.

Insgesamt hatten 283/1 351 der Patienten (21 %) eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose, 85/1 351 der Patienten (6 %) hatten eine Zirrhose. Bei der Ansprechrate gab es keinen Unterschied zwischen diesen Patienten und denen ohne fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose.

**Tabelle 13: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei chronischer Hepatitis B**

Ansprechparameter	HBeAg-positiv Studie WV16240			HBeAg-negativ/anti HBe-positiv Studie WV16241		
	Pegasys 180 Mikro- gramm + Placebo (n = 271)	Pegasys 180 Mikro- gramm + Lamivudin 100 mg (n = 271)	Lamivudin 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 Mikro- gramm + Placebo (n = 177)	Pegasys 180 Mikro- gramm + Lamivudin 100 mg (n = 179)	Lamivudin 100 mg (n = 181)
HBeAg-Serokonversion	32 % <sup>#</sup>	27 %	19 %	-	-	-
HBV-DNA-Ansprechen*	32 % <sup>#</sup>	34 %	22 %	43 % <sup>#</sup>	44 %	29 %
ALT-Normalisierung	41 % <sup>#</sup>	39 %	28 %	59 % <sup>#</sup>	60 %	44 %
HBsAg-Serokonversion	3 % <sup>#</sup>	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

\* HBeAg-positiv Patienten: HBV-DNA < 10<sup>5</sup> Kopien/ml

HBeAg-negativ/anti HBe-positiv Patienten: HBV-DNA < 2 × 10<sup>4</sup> Kopien/ml

# p-Wert (vs. Lamivudin) ≤ 0,01 (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test)

Das histologische Ansprechen war über alle drei Behandlungsgruppen in jeder Studie ähnlich; jedoch war es für Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung ein anhaltendes Ansprechen zeigten, signifikant wahrscheinlicher, auch eine histologische Verbesserung zu erreichen.

Alle Patienten, welche die Phase-III-Studie abschlossen, kamen für eine Langzeit-Folgestudie (WV16866) in Frage. Unter den Patienten der Studie WV16240, die Pegasys als Monotherapie erhielten und an der Langzeit-Folgestudie teilnahmen, betrug der Anteil der Patienten mit anhaltender HBeAg-Serokonversion 12 Monate nach Therapieende 48 % (73/153). Bei Patienten, die in der Studie WV16241 Pegasys als Monotherapie erhalten hatten, betrug der Anteil des HBV-DNA-Ansprechens und der ALT-Normalisierung 12 Monate nach Therapieende 42 % (41/97) bzw. 59 % (58/99).

### *Chronische Hepatitis C*

#### Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen

Siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2.

#### Dosierung und Ansprechen bei Monotherapie

Die 180 Mikrogramm-Dosierung war bei zirrhatischen Patienten im direkten Vergleich mit 90 Mikrogramm mit länger anhaltendem virologischem Ansprechen verbunden, während in einer Studie bei nicht zirrhatischen Patienten bei Dosen von 135 Mikrogramm und 180 Mikrogramm sehr ähnliche Ergebnisse gefunden wurden.

#### Konfirmatorische klinische Studien bei unvorbehandelten erwachsenen Patienten

Bei allen klinischen Studien wurden Interferon-naive Patienten mit CHC ausgewählt, die durch nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel, erhöhte ALT-Spiegel (mit Ausnahme der Studie NR16071) und einer Leberbiopsie, die mit einer chronischen Hepatitis C übereinstimmte, gesichert war. In die Studie NV15495 wurden gezielt Patienten mit einer histologischen Diagnose für eine Zirrhose (etwa 80 %) oder einer beginnenden Zirrhose (etwa 20 %) aufgenommen. In der Studie NR15961 waren nur HIV-HCV koinfizierte Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 22). Diese Patienten hatten eine stabile HIV-Erkrankung und die mittlere CD4-T-Zellzahl lag bei etwa 500 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Zu den Behandlungsschemata für HCV-Patienten und HIV-HCV koinfizierte Patienten, zur Dauer der Behandlung und zu den Studienergebnissen siehe jeweils Tabellen 14, 15, 16 bzw. Tabelle 22.

Virologisches Ansprechen wurde definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze, bestimmt mit dem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, Version 2.0 (Nachweisgrenze 100 Kopien/ml, entsprechend 50 Internationalen Einheiten/ml), und anhaltendes Ansprechen wurde definiert als negative Probe etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung.

**Tabelle 14: Virologisches Ansprechen bei CHC-Patienten**

	Pegasys Monotherapie				Pegasys Kombinationstherapie		
	Nicht zirrhotische und zirrhotische Patienten		Zirrhotische Patienten		Nicht zirrhotische und zirrhotische Patienten		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 Mikrogramm	Interferon alfa-2a 6 Mio.I.E./ 3 Mio.I.E. + 3 Mio.I.E.  (n = 478) 48 Wo-chen	Pegasys 180 Mikrogramm	Interferon alfa-2a 3 Mio.I.E.  (n = 88) 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000 /1 200 mg  (n = 436) 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/ 1 200 mg  (n = 453) 48 Wochen	Interferon alfa-2b 3 Mio.I.E. + Ribavirin 1 000/ 1 200 mg  (n = 444) 48 Wo-chen
Ansprechen bei Therapieende	55-69 %	22-28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Anhaltendes Ansprechen bei allen Genotypen	28-39 %	11-19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

\* 95 % Konfidenzintervall für die Differenz: 11 % bis 33 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,001

\*\* 95 % Konfidenzintervall für die Differenz: 3 % bis 16 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,003

Das virologische Ansprechen bei Patienten, die nur mit HCV infiziert sind und die mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezüglich Genotyp und Ausgangsviruslast in Tabelle 15 und bezüglich Genotyp, Ausgangsviruslast und raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 in Tabelle 16 zusammengefasst. Die Ergebnisse aus der Studie NV15942 bilden die Grundlage für eine Dosierungsempfehlung aufgrund der Genotypen, der Ausgangsviruslast und des virologischen Ansprechens in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 15 und 16).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata war grundsätzlich nicht durch die Ausbildung oder Nichtausbildung einer Zirrhose beeinflusst. Deshalb sind die Therapieempfehlungen für Genotyp 1, 2 oder 3 unabhängig von diesem Ausgangsparameter.

**Tabelle 15: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg  24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  24 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg  48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikro- gramm + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen	<b>Interferon</b> <b>alfa-2b</b> 3 Mio.I.E. + <b>Ribavirin</b> 1 000/ 1 200 mg  48 Wochen
<b>Genotyp 1</b>	29 % (29/101)	42 % (49/118)* 52 % (37/71)	41 % (102/250)* 55 % (33/60) 36 % (69/190)	52 % (142/271)* 65 % (55/85) 47 % (87/186)	45 % (134/298) 53 % (61/115) 40 % (73/182)	36 % (103/285) 44 % (41/94) 33 % (62/189)
<b>Genotyp 2/3</b>	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Niedrige Viruslast	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Hohe Viruslast	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
<b>Genotyp 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 Wochen vs. Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg, 48 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 1,52 (1,07 bis 2,17), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,020

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 Wochen vs. Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,12 (1,30 bis 3,46), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,002

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen bei Genotyp 1 und 4 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden raschen virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in den Studien NV15942 und ML17131 beobachtet worden war (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16: Anhaltendes virologisches Ansprechen nach raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 Wochen
<b>Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen</b>	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Niedrige Viruslast	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Hohe Viruslast	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
<b>Genotyp 1 kein rasches virologisches Ansprechen</b>	24 % (21/87)	43 % (95/220)	–
Niedrige Viruslast	27 % (12/44)	50 % (31/62)	–
Hohe Viruslast	21 % (9/43)	41 % (64/158)	–
<b>Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Genotyp 4 kein rasches virologisches Ansprechen</b>	(3/6)	(4/6)	–

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4 und HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 24.

Obwohl begrenzt, weisen Daten darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlung auf 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein könnte (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17: Rückfall nach virologischem Ansprechen am Ende der Behandlung in der Population mit raschem virologischem Ansprechen**

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen
<b>Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen</b>	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niedrige Viruslast	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Hohe Viruslast	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
<b>Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen</b>	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen bei Patienten mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in der Studie NV17317 beobachtet worden war (siehe Tabelle 18).

In der Studie NV17317 erhielten alle Patienten, welche mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, Pegasys 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 800 mg, randomisiert für die Behandlung entweder über 16 oder über 24 Wochen. Insgesamt ergab die 16-wöchige Behandlung ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65 %) als die 24-wöchige Behandlung (76 %) ( $p < 0,0001$ ).

Das anhaltende virologische Ansprechen, welches bei einer Behandlungsdauer von 16 und 24 Wochen erreicht wurde, wurde auch in einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und eine niedrige Ausgangsviruslast hatten (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: Anhaltendes virologisches Ansprechen insgesamt und basierend auf raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei CHC-Patienten**

Studie NV17317				
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 16 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
<b>Genotyp 2 oder 3</b>	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	p < 0,0001
<b>Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen</b>	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	p = 0,0006
Niedrige Viruslast	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	p = 0,11
Hohe Viruslast	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	p = 0,002

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1 000/1 200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischem Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die Daten zeigen, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Rückfall nach virologischem Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit einem raschem virologischen Ansprechen**

Studie NV17317				
	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 16 Wochen	<b>Pegasys</b> 180 Mikrogramm + <b>Ribavirin</b> 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
<b>Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen</b>	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p < 0,0001
Niedrige Viruslast	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p = 0,04
Hohe Viruslast	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p = 0,0002

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Eine bessere Wirksamkeit von Pegasys im Vergleich zu Interferon alfa-2a zeigte sich auch beim histologischen Ansprechen. Dies schließt auch Patienten mit Zirrhose und/oder einer HIV-HCV-Koinfektion ein.

### Chronische Hepatitis C bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Nichtansprechen

In der Studie MV17150 wurden Patienten, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, in vier verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert:

- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 60 Wochen
- Pegasys 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 36 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 72 Wochen
- Pegasys 180 Mikrogramm/Woche für 48 Wochen

Alle Patienten erhielten Ribavirin (1 000 oder 1 200 mg/Tag) in Kombination mit Pegasys. Alle Behandlungsarme erfuhren eine 24-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtung.

Multiple Regression und gepoolte Gruppenanalysen, die den Einfluss von Behandlungsdauer und der Anwendung der Induktionsdosis bewerten, identifizierten die Behandlungsdauer von 72 Wochen eindeutig als den wesentlichen Treiber, um ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen. Unterschiede im anhaltenden virologischen Ansprechen, basierend auf Behandlungsdauer, Demographie und bestem Ansprechen auf vorhergegangene Behandlung sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20: Virologisches Ansprechen und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin erhielten und in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigten. Die Patienten hatten auf eine vorhergegangene Behandlung mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen**

<b>Studie MV17150</b>			
	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>a</sup>  (n = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 Wochen (n = 473) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>b</sup> (n = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 oder 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen (n = 469) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12<sup>b</sup> (n = 57)</b>
<b>Gesamt</b>	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niedrige Viruslast	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Hohe Viruslast	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
<b>Genotyp 1/4</b>	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niedrige Viruslast	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Hohe Viruslast	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
<b>Genotyp 2/3</b>	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niedrige Viruslast	(2/5)	–	(1/2)
Hohe Viruslast	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Zirrhose Status</b>			
Zirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nicht-Zirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
<b>Bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung</b>			
≥ 2log <sub>10</sub> Abnahme der HCV- RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2log <sub>10</sub> Abnahme der HCV- RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Ohne bestes Ansprechen während vorhergehender Behandlung	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml, niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml.

<sup>a</sup> Patienten, die eine Virussuppression (nicht nachweisbare HCV-RNA, < 50 I.E./ml) in Woche 12 erreichten, wurden als Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 betrachtet. Patienten ohne HCV-RNA-Ergebnisse in Woche 12 waren von der Analyse ausgeschlossen.

<sup>b</sup> Patienten, die eine Virussuppression in Woche 12 erreichten, bei denen aber keine HCV-RNA-Ergebnisse am Ende der weiteren Behandlung vorlagen, wurden als Patienten ohne virologisches Ansprechen betrachtet.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit CHC und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 1 000/1 200 mg täglich behandelt. Patienten, die nach 20 Behandlungswochen nicht nachweisbare Spiegel von HCV-RNA erreichten, wurden für insgesamt 48 Wochen mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin weiterbehandelt und nach Ende der Behandlung weitere 24 Wochen nachbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für anhaltendes virologisches Ansprechen variierte in Abhängigkeit des vorhergegangenen Behandlungsschemas; siehe Tabelle 21.

**Tabelle 21: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie in Abhängigkeit vom vorhergegangenen Behandlungsschema bei vorherigem Nichtansprechen**

Vorhergegangene Behandlung	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 Wochen
Interferon	27 % (70/255)
Pegyliertes Interferon	34 % (13/38)
Interferon plus Ribavirin	13 % (90/692)
Pegyliertes Interferon plus Ribavirin	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfizierte Patienten

Das virologische Ansprechen bei HIV-HCV koinfizierten Patienten, die mit Pegasys als Monotherapie und mit Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast in Tabelle 22 zusammengefasst.

**Tabelle 22: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten**

Studie NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 Mio.I.E. + Ribavirin 800 mg 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Placebo 48 Wochen	Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg 48 Wochen
<b>Alle Patienten</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Niedrige Viruslast	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Hohe Viruslast	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
<b>Genotyp 2/3</b>	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Niedrige Viruslast	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Hohe Viruslast	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Niedrige Viruslast = ≤ 800 000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800 000 I.E./ml

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 5,40 (3,42 bis 8,54), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

\*Pegasys 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,89 (1,93 bis 4,32), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

\*Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 Mikrogramm:

Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 0,53 (0,33 bis 0,85), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0084

In einer Folgestudie (NV18209) mit HCV-Genotyp 1 und HIV koinfizierten Patienten wurde die Therapie mit Pegasys 180 Mikrogramm/Woche in Kombination mit Ribavirin entweder 800 mg täglich oder 1 000 mg bzw. 1 200 mg täglich (< 75 kg bzw. ≥ 75 kg) über 48 Wochen verglichen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gepowert. Das Sicherheitsprofil in beiden Ribavirin-Gruppen stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil einer Therapie von Pegasys in Kombination mit Ribavirin überein und gab keinen Hinweis auf relevante Unterschiede mit Ausnahme einer leicht erhöhten Anämierate im Studienarm mit hoher Ribavirin-Dosis.

#### HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten

In der Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten randomisiert und erhielten Pegasys 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 800 Milligramm/Tag für entweder 24 oder 48 Wochen, gefolgt von einer 24-wöchigen behandlungsfreien Folgeperiode oder keine Behandlung über 72 Wochen. Das anhaltende virologische Ansprechen, über das im Behandlungsarm dieser Studie berichtet wurde, war ähnlich dem entsprechenden Behandlungsarm der Studie NV15942.

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Chronische Hepatitis B

Studie YV25718 wurde bei bisher nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (51 % < 12 Jahren) durchgeführt, bei denen eine HBsAg-positive CHB vorlag und die ALT-Werte oberhalb des oberen Normwertes aber niedriger als das 10-fache des oberen Normwertes bei zwei Blutproben im Abstand von mehr als 14 Tagen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienmedikation lagen. Patienten mit Zirrhose wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Insgesamt 151 Patienten ohne fortgeschrittene Zirrhose wurden im Randomisierungsverhältnis 2:1 einer Behandlung mit Pegasys (Gruppe A, n = 101) bzw. der Kontrollgruppe ohne Behandlung (Gruppe B, n = 50) zugewiesen. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurden einer Behandlung mit Pegasys zugeteilt (Gruppe C, n = 10). Die Patienten in den Gruppen A und C (n = 111) erhielten 48 Wochen lang einmal wöchentlich Pegasys nach KOF-Kategorien, während die Patienten in Gruppe B 48 Wochen lang beobachtet wurden (Hauptbeobachtungsphase). Die Patienten in Gruppe B konnten nach Woche 48 der Hauptbeobachtungsphase zu einer Behandlung mit Pegasys wechseln. Alle Patienten wurden bis zu 24 Wochen nach Ende der Behandlung (Gruppen A und C) oder nach der Hauptbeobachtungsphase (Gruppe B) beobachtet. Nach dem Nachkontrolltermin in Woche 24 traten die Patienten aus Gruppe A, B und C in eine Langzeitbeobachtungsphase ein (die bis 5 Jahre nach Ende der Behandlung andauerte). Die Ansprechraten in den Gruppen A und B am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung sind in Tabelle 23 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung mit Pegasys in Gruppe C in Bezug auf die Wirksamkeit entsprach der in Gruppe A beobachteten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit für andere HBV-Genotypen als Genotypen A bis D nicht nachgewiesen.

**Tabelle 23: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei Kindern und Jugendlichen mit CHB**

	<b>Gruppe A (Behandlung mit Pegasys (n = 101))</b>	<b>Gruppe B** Unbehandelt (n = 50)</b>	<b>Chancen- Verhältnis (95% Konfidenz- intervall)</b>	<b>p-Wert</b>
HBeAg-Serokonversion	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 <sup>1</sup>
HBV-DNA < 20 000 I.E./ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBV-DNA < 2 000 I.E./ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 <sup>2</sup>
ALT-Normalisierung	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBsAg-Serokonversion	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 <sup>2</sup>
Verlust von HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 <sup>2</sup>

\* Ähnlich zum Endpunkt HBV-DNA < 10<sup>5</sup> Kopien/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (I.E./ml) = HBV-DNA (Kopien/ml) / 5,26

\*\* Die Patienten, die nach der Hauptbeobachtungszeit und vor Woche 24 der Nachbeobachtungszeit zu einer Behandlung mit Pegasys gewechselt hatten, wurden als Patienten mit Nichtansprechen (Non-Responder) gezählt

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Genotyp (A vs. non-A) und ALT-Ausgangsspiegel (< 5 × oberer Normwert und > = 5 × oberer Normwert)

<sup>2</sup> Fishers exakter Test

Die Ansprechrate der HBeAg-Serokonversion war bei Patienten mit HBV-Genotyp D geringer, ebenso bei Patienten mit keiner oder nur gering erhöhter Erhöhung der ALT-Spiegel (siehe Tabelle 24).

**Table 24: HBeAg-Serokonversionsraten (%) nach HBV-Genotypen and ALT-Ausgangswerten**

	<b>Gruppe A (Behandlung mit Pegasys) (n = 101)</b>	<b>Gruppe B** unbehandelt (n = 50)</b>	<b>Chancenverhältnis (95 % Konfidenzintervall)</b>
HBV-Genotyp A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04 - 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1 – 101,2)
Andere	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT < 1 x oberer Normwert	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
> = 1 x oberer Normwert - < 1,5 x oberer Normwert	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
> = 1,5 x oberer Normwert - < 2 x oberer Normwert	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
> = 2 x oberer Normwert - < 5 x oberer Normwert	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1 – 383,0)
> = 5 x oberer Normwert - < 10 x oberer Normwert	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06 - 20,7)
> = 10 x oberer Normwert	0/2 (0,0 %)	0/0	-

\* Die Subgruppe der Patienten mit Genotyp D zeigte einen höheren Anteil mit einem ALT-Ausgangswert < 1,5x oberer Normwert (13/31) im Vergleich zu den anderen Genotypen (16/70).

\*\* Patienten, die nach der Hauptbeobachtungsphase und vor Woche 24 Nachbeobachtungszeit zur Therapie mit Pegasys gewechselt sind, wurden als non-Responder gewertet.

Explorative Analysen basierend auf limitierten Daten zeigten, dass bei Kinder und Jugendlichen mit einer größeren Abnahme der HBV-DNA in Woche 12 der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine HBeAg-Serokonversion in der 24-wöchigen Nachbeobachtung erreicht wurde (Tabelle 25).

**Tabelle 25: HBeAg-Serokonversionsraten (%) in Bezug auf die Abnahme der HBV-DNA von Baseline bis Woche 12 der Behandlung mit Pegasys bei Kindern und Jugendlichen**

	HBeAg-Serokonversionsrate	In Bezug auf die HBV-DNA (IU/ml) Abnahme von Baseline bis Woche 12		
		< 1 log <sub>10</sub> Abnahme	1 - <2 log <sub>10</sub> Abnahme	≥ 2 log <sub>10</sub> Abnahme
<b>Alle Genotypen (n = 101)</b>				
Responder	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
<b>Genotyp A (n = 9)</b>				
Responder	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
<b>Genotyp B (n = 21)</b>				
Responder	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
<b>Genotyp C (n = 34)</b>				
Responder	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
<b>Genotyp D (n = 31)</b>				
Responder	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

### Chronische Hepatitis C

In der Investigator-Sponsored CHIPS-Studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) wurden 65 Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion mit Pegasys 100 Mikrogramm/m<sup>2</sup> subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) oder 48 Wochen (alle anderen Genotypen). Vorläufige und begrenzte Daten zur Sicherheit zeigten keine evidente Abweichung vom bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion. Es ist jedoch zu betonen, dass über einen potenziellen Einfluss auf das Wachstum nicht berichtet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren ähnlich wie die, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

In der Studie NV17424 (PEDS-C) wurden unvorbehandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren (55 % < 12 Jahre) mit kompensierter CHC und nachweisbarer HCV-RNA mit Pegasys 180 Mikrogramm × KOF/1,73 m<sup>2</sup> einmal wöchentlich mit oder ohne Ribavirin 15 mg/kg/Tag über 48 Wochen behandelt. Nach Behandlungsende erfolgte bei allen Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtung. Insgesamt erhielten 55 Patienten eine initiale Kombinationsbehandlung mit Pegasys und Ribavirin. Davon waren 51 % weiblich, 82 % kaukasisch und 82 % mit HCV-Genotyp 1 infiziert. Für diese Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie zur Wirksamkeit in Tabelle 26 zusammengefasst.

**Tabelle 26: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der Studie NV17424**

	<b>Pegasys KOF × 180 Mikrogramm/1,73 m<sup>2</sup> + Ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*</b>
<b>Alle HCV-Genotypen**</b>	29 (53 %)
<b>HCV-Genotyp 1</b>	21/45 (47 %)
<b>HCV-Genotyp 2 und 3</b>	8/10 (80 %)

\*Die Ergebnisse geben nicht nachweisbare HCV-RNA wieder, die als HCV-RNA unter 50 I.E./ml 24 Wochen nach Behandlungsende, unter Anwendung des AMPLICOR HCV Test v2, definiert ist.

\*\*Die geplante Behandlungsdauer betrug unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach subkutaner Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys sind bei gesunden Probanden innerhalb von 3 bis 6 Stunden Serumkonzentrationen für Peginterferon alfa-2a nachweisbar. Innerhalb von 24 Stunden werden etwa 80 % der maximalen Serumkonzentration erreicht. Pegasys wird anhaltend resorbiert, wobei Höchstkonzentrationen im Serum 72 bis 96 Stunden nach Anwendung nachweisbar sind. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt für Pegasys bei 84 % und ist damit vergleichbar mit dem für Interferon alfa-2a ermittelten Wert.

### Verteilung

Wie nach intravenöser Anwendung an einem Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_d$ ) von 6 bis 14 Litern beim Menschen ablesbar, wird Peginterferon alfa-2a vorwiegend in der Blutbahn und in der extrazellulären Flüssigkeit gefunden. Aus Studien zur Massebilanz und Gewebsverteilung sowie autoradioluminographischen Ganzkörperuntersuchungen an Ratten geht hervor, dass Peginterferon alfa-2a, zusätzlich zu einer hohen Konzentration im Blut, in die Leber, die Niere und das Knochenmark verteilt wird.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Pegasys ist nicht völlig geklärt; jedoch lassen Untersuchungen an Ratten erkennen, dass die Niere Hauptorgan für die Ausscheidung markierter Substanz ist.

### Elimination

Beim Menschen ist die systemische Clearance von Peginterferon alfa-2a etwa um den Faktor 100 geringer als bei nativem Interferon alfa-2a. Nach intravenöser Anwendung liegt die terminale Halbwertszeit für Peginterferon alfa-2a bei gesunden Probanden bei ca. 60 bis 80 Stunden gegenüber 3 bis 4 Stunden für Standard-Interferon. Nach subkutaner Gabe an Patienten ist die terminale Halbwertszeit länger, mit einem Mittelwert von 160 Stunden (84 bis 353 Stunden). Die ermittelte terminale Halbwertszeit spiegelt vermutlich nicht nur die Eliminationsphase des Wirkstoffs, sondern ebenso die anhaltende Resorption von Pegasys wider.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pegasys Exposition erhöht sich bei wöchentlicher Einmalgabe bei gesunden Probanden ebenso wie bei Patienten mit CHB oder CHC proportional zur Dosis.

Bei CHB- oder CHC-Patienten erhöhen sich die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum bei wöchentlicher Gabe über 6 bis 8 Wochen auf das Zwei- bis Dreifache im Vergleich zu einer Einmaldosis. Nach achtwöchiger Behandlung bei einmal wöchentlicher Anwendung kommt es zu keinem weiteren Serumkonzentrationsanstieg. Nach 48-wöchiger Behandlung liegt das Verhältnis von

maximaler zu minimaler Konzentration bei 1,5 bis 2. Die Konzentrationen von Peginterferon alfa-2a im Serum werden während einer vollen Woche (168 Stunden) aufrechterhalten.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden 50 Patienten mit CHC ausgewertet, die entweder mäßige (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) oder schwere (Kreatinin-Clearance niedriger als 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder eine terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease = ESRD) aufwiesen, die eine chronische Hämodialyse (HD) erforderte. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten ähnliche Peginterferon alfa-2a Plasmawerte wie Patienten mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die einmal wöchentlich 180 Mikrogramm Pegasys erhielten, zeigten eine 60 % höhere Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher wird eine verringerte Dosis von 135 Mikrogramm Pegasys einmal wöchentlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei 13 Patienten mit ESRD, die eine chronische HD erforderlich machte, führte die Gabe von einmal wöchentlich 135 Mikrogramm Pegasys zu einer 34 % niedrigeren Verfügbarkeit von Peginterferon alfa-2a als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Jedoch zeigten mehrere unabhängige Studien, dass die Dosis von 135 Mikrogramm bei Patienten mit ESRD sicher und wirksam ist und gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Geschlechtsspezifische Kinetik

Nach subkutanen Einmalinjektionen war das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys bei gesunden männlichen und weiblichen Probanden vergleichbar.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pegasys wurde sowohl bei Kindern und Jugendlichen mit CHB (YV25718) als auch bei Kindern und Jugendlichen mit CHC (NR16141) mit Hilfe von Populationspharmakokinetik charakterisiert. In beiden Studien bestand eine lineare Abhängigkeit von der scheinbaren Clearance und dem scheinbaren Verteilungsvolumen zur Körpergröße, das bedeutet entweder zur KOF (NR16141) oder zum Körpergewicht (YV25718).

Insgesamt 31 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit CHB aus der Studie YV25718 nahmen an der PK Substudie teil und erhielten Pegasys entsprechend der Dosierungsempfehlung für die KOF-Kategorie. Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell war die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls für jede KOF-Kategorie vergleichbar mit der bei Erwachsenen, die eine Fixdosis von 180 Mikrogramm erhielten.

Aus der Studie NR16141 erhielten 14 Kinder im Alter von 2 bis 8 Jahren mit chronischer Hepatitis C Pegasys Monotherapie in folgender Dosierung: KOF des Kindes  $\times$  180 Mikrogramm/1,73 m<sup>2</sup>. Das aus dieser Studie entwickelte Pharmakokinetik-Modell zeigt einen linearen Einfluss der KOF auf die scheinbare Clearance des Arzneimittels in der untersuchten Altersspanne. Das bedeutet, je kleiner die KOF des Kindes, desto geringer die Clearance des Arzneimittels und desto höher die resultierende Exposition. Die mittlere Exposition (AUC) während des Dosierungsintervalls wird um 25 % bis 70 % höher erwartet als bei Erwachsenen mit einer festgelegten Dosis von 180 Mikrogramm beobachtet wurde.

Die Pharmakokinetik von Pegasys wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Polycythaemia vera und essentieller Thrombozythämie nicht untersucht.

### Ältere Patienten

Bei Personen über 62 Jahren kam es nach einer subkutanen Einmalinjektion von 180 Mikrogramm Pegasys verglichen mit jungen, gesunden Probanden zu einer verzögerten, aber anhaltenden Resorption ( $t_{max}$  115 Stunden bei Personen über 62 Jahren gegenüber 82 Stunden bei jüngeren Probanden). Die AUC war geringfügig größer (1 663 gegenüber 1 295 ng  $\times$  h/ml); hingegen waren die

Spitzenkonzentrationen (9,1 gegenüber 10,3 ng/ml) bei Personen über 62 Jahren vergleichbar. Aufgrund der Verfügbarkeit der Wirksubstanz, der pharmakodynamischen Wirkung und der Verträglichkeit ist eine niedrigere Dosierung von Pegasys für ältere Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Pegasys war bei gesunden Probanden und Patienten mit Hepatitis B oder C ähnlich. Zirrhotische (Child-Pugh-Klassifizierung A) und nicht zirrhotische Patienten waren vergleichbar hinsichtlich Exposition und pharmakokinetischen Profilen.

### Injektionsstelle

Die subkutane Anwendung von Pegasys sollte auf das Abdomen und den Oberschenkel beschränkt werden, da die Absorption, basierend auf der AUC, nach Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel um etwa 20 % bis 30 % höher war. Die Verfügbarkeit von Pegasys war in Studien bei Injektion in den Oberarm eingeschränkt im Vergleich zur Injektion in das Abdomen oder den Oberschenkel.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Studien zur präklinischen Toxizität sind begrenzt wegen der Spezifität der Interferone. Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt, und die mit Peginterferon gemachten Befunde sind ähnlich den durch Interferon alfa-2a hervorgerufenen Beobachtungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Pegasys nicht durchgeführt. Wie auch bei anderen alfa-Interferonen wurde bei der Anwendung von Peginterferon alfa-2a an weiblichen Affen eine Verlängerung des Menstruationszyklus beobachtet. Eine Behandlung mit Interferon alfa-2a führte bei Rhesus-Affen zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Abortrate. Obwohl bei den Nachkommen, die zum Zeitpunkt der Fruchtreife geboren wurden, keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, können nachteilige Effekte bei Menschen nicht ausgeschlossen werden.

### *Pegasys plus Ribavirin*

Pegasys hat bei der Anwendung in Kombination mit Ribavirin an Affen keine Effekte hervorgerufen, die nicht bereits mit den einzelnen Substanzen beobachtet wurden. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, leichte bis mäßige Anämie, deren Schweregrad höher war, als mit den jeweiligen Wirkstoffen alleine.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Benzylalkohol  
Natriumacetat  
Essigsäure  
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**

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
3 Jahre

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
4 Jahre

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (silikonisiertes Glas vom Typ 1) mit Kolbenstopper und Gummikappe (Butylgummi, zur Produktseite mit Fluororesin überzogen) mit einer Kanüle.

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 90 Mikrogramm, 65 Mikrogramm, 45 Mikrogramm, 30 Mikrogramm, 20 Mikrogramm und 10 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze.

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 135 Mikrogramm, 90 Mikrogramm und 45 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 180 Mikrogramm, 135 Mikrogramm und 90 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Die Injektionslösung ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Vor der Anwendung ist die Lösung visuell auf Ausfällungen und Verfärbung zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
EU/1/02/221/005  
EU/1/02/221/006  
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
EU/1/02/221/007  
EU/1/02/221/008  
EU/1/02/221/010

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Juni 2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Österreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 1 x 180 µg DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche mit 1 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche  
180 Mikrogramm/1 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Durchstechflasche

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 4 x 180 µg DURCHSTECHFLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche mit 1 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
4 Durchstechflaschen  
180 Mikrogramm/1 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Durchstechflasche

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**180 µg DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Pegasys 180 µg Injektionszubereitung  
Peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

180 µg/1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 1 x 90 µg FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFFE(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 90 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Fertigspritze + 1 Injektionsnadel  
90 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/017

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 90 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**90 µg FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Pegasys 90 µg Injektionszubereitung  
Peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

90 µg/0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****FALTSCHACHTEL – 1 x 135 µg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFFE(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigspritze + 1 Injektionsnadel  
135 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 135 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 4 x 135 µg FERTIGSPRITZEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
4 Fertigspritzen + 4 Injektionsnadeln  
135 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 135 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 6 x 135 µg FERTIGSPRITZEN (OHNE BLUE BOX) - Bündelpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFFE(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

6 Fertigspritzen + 6 Injektionsnadeln

135 Mikrogramm/0,5 ml

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 135 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 12 x 135 µg FERTIGSPRITZEN (MIT BLUE BOX) - Bündelpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

Bündelpackung: 12 (2 Packungen mit je 6) Fertigspritzen + 12 Injektionsnadeln  
135 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 135 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**135 µg FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Pegasys 135 µg Injektionszubereitung  
Peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

135 µg/0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 1 x 180 µg FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Fertigspritze + 1 Injektionsnadel  
180 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL – 4 x 180 µg FERTIGSPRITZEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
4 Fertigspritzen + 4 Injektionsnadeln  
180 Mikrogramm/0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL – 6 x 180 µg FERTIGSPRITZEN (OHNE BLUE BOX) - Bündelpackung**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

#### Injektionslösung

6 Fertigspritzen + 6 Injektionsnadeln

180 Mikrogramm/0,5 ml

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL – 12 x 180 µg FERTIGSPRITZEN (MIT BLUE BOX) - Bündelpackung

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Peginterferon alfa-2a

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Ebenfalls enthalten: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten), Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 12 (2 Packungen mit je 6) Fertigspritzen + 12 Injektionsnadeln  
180 Mikrogramm/0,5 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Subkutane Anwendung

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern  
Nicht einfrieren  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/221/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

pegasys 180 mcg Fertigspritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**180 µg FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Pegasys 180 µg Injektionszubereitung  
Peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

180 µg/0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung Peginterferon alfa-2a

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pegasys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pegasys beachten?
3. Wie ist Pegasys anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pegasys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Pegasys und wofür wird es angewendet?

Pegasys enthält den Wirkstoff Peginterferon alfa-2a, ein Interferon mit langer Wirkdauer. Bei Interferon handelt es sich um ein Eiweiß, das die Immunantwort des Körpers verändert und ihm dadurch hilft, Infektionen und schwere Erkrankungen zu bekämpfen. Pegasys wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B oder C angewendet. Es wird ebenfalls zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren und zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 5 Jahren angewendet, die vorher noch nicht behandelt worden sind. Sowohl die chronische Hepatitis B als auch C sind Virusinfektionen der Leber.

**Chronische Hepatitis B:** Pegasys wird normalerweise alleine angewendet.

**Chronische Hepatitis C:** Pegasys wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pegasys beachten?

##### **Pegasys darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Peginterferon alfa-2a, ein anderes Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal einen Herzinfarkt hatten oder während der letzten 6 Monate wegen schwerwiegender Brustschmerzen im Krankenhaus waren.
- wenn Sie an einer sogenannten Autoimmunhepatitis leiden.
- wenn Sie an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden und Ihre Leber nicht richtig funktioniert (z. B. wenn Ihre Haut gelb geworden ist).
- wenn es sich bei dem Patienten um ein Kind von unter 3 Jahren handelt.

- wenn es sich bei dem Patienten um ein Kind handelt, das schon einmal eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung hatte, wie z. B. eine schwere Depression oder Selbstmordgedanken.
- wenn Sie sowohl mit dem Hepatitis-C-Virus als auch mit dem HI-Virus infiziert sind und Ihre Leber nicht richtig funktioniert (z. B. wenn Ihre Haut gelb geworden ist).
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden, einem Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion (siehe „Anwendung von Pegasys zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pegasys anwenden

- wenn Sie eine schwere nervöse oder geistige Störung gehabt haben.
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.).
- wenn Sie erwachsen sind und eine Abhängigkeit bei Ihnen besteht oder in der Vergangenheit bestanden hat (z. B. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit).
- wenn Sie an Schuppenflechte leiden, da sie sich unter der Behandlung mit Pegasys verstärken könnte.
- wenn über die Hepatitis B oder C hinaus eine weitere Leberschädigung bei Ihnen vorliegt.
- wenn Sie an Diabetes oder hohem Blutdruck leiden, wird Ihr Arzt Ihnen eine Augenuntersuchung empfehlen.
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einem Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH) leiden.
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, die sich medikamentös nicht ausreichend einstellen lässt.
- wenn Sie schon einmal eine Anämie (Blutarmut) hatten.
- wenn Sie eine Organtransplantation (der Leber oder der Niere) hatten oder diese in naher Zukunft geplant ist.
- wenn Sie HIV-infiziert sind und mit Arzneimitteln gegen das HI-Virus behandelt werden.
- wenn Sie eine vorhergegangene Hepatitis-C-Therapie wegen einer Anämie oder einer niedrigen Anzahl von Blutzellen abgebrochen haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, sobald Sie mit der Behandlung mit Pegasys begonnen haben

- wenn Sie Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.), entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Veränderungen Ihrer Sehkraft bemerken.
- wenn Sie Symptome einer Erkältung oder einer anderen Atemwegsinfektion entwickeln (wie Husten, Fieber oder Atemnot).
- wenn Sie das Gefühl haben, dass sich eine Infektionserkrankung anbahnt (wie z. B. Lungenentzündung), da während der Behandlung mit Pegasys vorübergehend ein höheres Infektionsrisiko bestehen kann.
- wenn Sie Zeichen einer Blutung oder unerklärliche blaue Flecken bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.
- wenn sich Zeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atemnot, pfeifendes Atemgeräusch [Giemen] oder Hautausschlag) einstellen, während Sie dieses Arzneimittel anwenden, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.
- wenn Sie Symptome eines Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms (VKH) entwickeln, eine Kombination von Beschwerden wie steifen Hals, Kopfschmerzen, Aufhellung der Haut oder Haare, Augenerkrankungen (wie Verschwommensehen) und/oder Erkrankungen des Ohrs (wie Ohrensausen) haben.

Während der Behandlung wird Ihnen Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Blutproben abnehmen, um diese auf Veränderungen bei Ihren weißen Blutzellen (Zellen, die Infektionen bekämpfen), roten Blutzellen (Zellen, die Sauerstoff transportieren), Blutplättchen (Blutgerinnungszellen), der Leberfunktion, Glukose (Blutzuckerspiegel) oder auf Veränderungen bei anderen Laborwerten zu untersuchen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zu einem Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Des Weiteren könnte während einer Langzeitbehandlung mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin Mundtrockenheit eine schädigende Wirkung auf die Zähne und die Schleimhäute des Mundes haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und sich regelmäßig einer zahnärztlichen Untersuchung unterziehen. Außerdem können einige Patienten unter Erbrechen leiden. Im Falle einer solchen Reaktion sollten Sie Ihren Mund anschließend gründlich ausspülen.

### **Kinder und Jugendliche**

Pegasys darf nur bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C ab einem Alter von 5 Jahren oder bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B ab einem Alter von 3 Jahren angewendet werden. Pegasys darf nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden, da es den Bestandteil Benzylalkohol enthält und zu toxischen Reaktionen und allergischen Reaktionen bei diesen Kindern führen kann.

- **Wenn Ihr Kind eine psychiatrische Erkrankung hat oder jemals hatte, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Dieser wird Ihr Kind auf Anzeichen und Symptome einer Depression überwachen (siehe Abschnitt 4).**
- **Während der Anwendung von Pegasys können sich Wachstum und Entwicklung Ihres Kindes verzögern (siehe Abschnitt 4).**

### **Anwendung von Pegasys zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden, dürfen Sie Pegasys nicht anwenden (siehe „Pegasys darf nicht angewendet werden“), da die Kombination dieser beiden Arzneimittel das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie erhöht (Taubheitsgefühl, Prickeln und/oder Empfindung von Brennen in den Armen und/oder Beinen). Deshalb darf Pegasys nicht zusammen mit Telbivudin angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Asthma nehmen, da eventuell die Dosis Ihres Asthmapräparates angepasst werden muss.

Patienten, die auch an einer HIV-Infektion leiden: Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Anti-HIV-Therapie erhalten. Eine Erhöhung der Milchsäurewerte im Blut (Lactatazidose) und eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer hochwirksamen Therapie gegen Retroviren (HAART, eine Behandlung gegen HIV). Wenn Sie eine hochwirksame Therapie gegen Retroviren (HAART) erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Pegasys und Ribavirin Ihr Risiko für eine Lactatazidose oder Verschlechterung der Leberfunktion erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierfür überwachen. Patienten, die Zidovudin in Kombination mit Ribavirin und alfa-Interferonen erhalten, haben ein erhöhtes Risiko eine Anämie zu entwickeln. Patienten, die Azathioprin in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon erhalten, haben ein erhöhtes Risiko eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln. Bitte lesen Sie unbedingt auch die Gebrauchsinformation von Ribavirin.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- wenn Sie als gebärfähige **Frau** Pegasys in Kombination mit Ribavirin anwenden, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Pegasys in Kombination mit Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber gebärfähig ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Anwendung eines jeden Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Pegasys kein Kind stillen. Bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin achten Sie bitte auf die entsprechenden informierenden Texte der Arzneimittel, die Ribavirin enthalten.

Beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich benommen, müde oder verwirrt fühlen, während Sie Pegasys anwenden.

### **Pegasys enthält Benzylalkohol, Polysorbat 80 und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro Durchstechflasche, entsprechend 10 mg/ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht. Pegasys darf nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen oder Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 je Durchstechflasche, entsprechend 0,05 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist Pegasys anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Pegasys Dosierung**

Ihr Arzt hat die genaue Dosierung von Pegasys festgelegt und wird Ihnen sagen, wie oft Sie Pegasys anwenden sollen. Wenn nötig, kann die Dosierung im Laufe der Behandlung verändert werden. Überschreiten Sie die empfohlene Dosierung nicht.

Pegasys wird nur allein angewendet, wenn Sie Ribavirin aus irgendeinem Grund nicht einnehmen können.

**Wird Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 180 Mikrogramm einmal in der Woche angewendet.**

**Die Dauer der Kombinationsbehandlung variiert zwischen 4 und 18 Monaten und hängt von dem Virustyp ab, mit dem Sie infiziert sind, von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung und ob Sie vorher behandelt worden sind. Bitte besprechen Sie das mit Ihrem Arzt und folgen Sie der empfohlenen Behandlungsdauer.**

**Die Pegasys Injektion wird normalerweise vor dem Zu-Bett-Gehen verabreicht.**

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Ihr Arzt hat die genaue Dosis von Pegasys für Ihr Kind bestimmt und wird Ihnen sagen, wie oft es anzuwenden ist. Die normale Dosis von Pegasys richtet sich nach der Körpergröße und dem Gewicht Ihres Kindes. Falls notwendig, kann die Dosis während der Behandlung geändert werden. Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen die Fertigspritzen anzuwenden, da diese für Dosisanpassungen geeignet sind. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht.

Die Dauer der Kombinationsbehandlung bei Kindern mit chronischer Hepatitis C variiert zwischen 6 und 12 Monaten, abhängig von der Virusart, mit der Ihr Kind infiziert ist, und dem Ansprechen auf die Behandlung. Bei chronischer Hepatitis B beträgt die Dauer der Behandlung mit Pegasys 48 Wochen. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach und halten Sie die empfohlene Behandlungsdauer ein. Die Pegasys Injektion wird normalerweise vor dem Schlafengehen angewendet.

Pegasys ist für den subkutanen (unter die Haut) Gebrauch bestimmt. Das bedeutet, dass Pegasys mit einer kurzen Nadel in das Fettgewebe unter der Haut in den Bauch oder Oberschenkel gespritzt wird. Wenn Sie das Arzneimittel selbst anwenden, erhalten Sie eine Anleitung, wie zu injizieren ist. Ausführliche Hinweise finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe „Wie Sie Pegasys injizieren“).

Halten Sie sich bei der Anwendung von Pegasys genau an die Anweisungen Ihres Arztes und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen von Ihrem Arzt verordnet wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Pegasys zu stark oder zu schwach ist.

#### **Kombinationstherapie mit Ribavirin bei chronischer Hepatitis C**

**Im Falle einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin befolgen Sie bitte die Dosierungsanleitung, die Ihr Arzt festgelegt hat.**

#### **Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln bei chronischer Hepatitis C**

**Im Falle einer Kombinationstherapie mit Pegasys befolgen Sie bitte die Dosierungsanleitung, die Ihr Arzt festgelegt hat, und beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Pegasys angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von Pegasys vergessen haben**

*Wenn Sie innerhalb von ein oder zwei Tagen nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, holen Sie die Injektion in der empfohlenen Dosierung sobald als möglich nach und nehmen Sie die nächste Injektion wieder zum folgenden regulären Termin Ihres Dosierungsplanes vor.*

*Wenn Sie drei bis fünf Tage nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, holen Sie die Injektion in der empfohlenen Dosierung sobald als möglich nach. Nehmen Sie die nächsten Injektionen in 5-Tage-Intervallen vor, bis Sie wieder zum regulären Termin Ihres Dosierungsplanes kommen.*

*Zum Beispiel: Ihre reguläre wöchentliche Pegasys Injektion ist am Montag. Sie bemerken am Freitag (4 Tage später), dass Sie die Injektion am Montag vergessen haben. Dann sollten Sie Ihre reguläre Dosis sofort am Freitag injizieren und die nächste Injektion am folgenden Mittwoch (5 Tage nach der Freitag-Injektion) vornehmen. Danach wäre Ihre nächste Injektion dann am darauf folgenden Montag, 5 Tage nach der Injektion am Mittwoch. Damit sind Sie wieder beim regulären Termin Ihres Dosierungsplanes, um die Injektionen jeden Montag fortzusetzen.*

*Wenn Sie sechs Tage nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, sollten Sie warten und Ihre Injektion am folgenden Tag, Ihrem regulären Termin, durchführen.*

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Hilfe benötigen, wie Sie eine vergessene Pegasys Injektion nachholen sollen.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung von Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet, wie zum Beispiel die Absicht, das Leben anderer zu bedrohen) auf. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Sie sollten ein Familienmitglied oder einen nahen Freund bitten, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

### *Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):*

Manche Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis B, die 48 Wochen lang mit Pegasys behandelt wurden, haben weniger an Größe oder Gewicht zugelegt, als für ihr Alter erwartet. Es ist bisher nicht bekannt, ob sie nach Abschluss der Behandlung ihre erwartete Körpergröße und ihr erwartetes Gewicht erreichen.

Bei einer Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin bis zu einem Jahr haben manche Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C weniger an Größe oder Gewicht zugelegt als erwartet. Obwohl die meisten Kinder ihre erwartete altersgemäße Größe zwei Jahre nach Ende der Behandlung und die meisten der übrigen Kinder diese sechs Jahre nach Ende der Behandlung wieder erreicht haben, ist es möglich, dass Pegasys die endgültige Körpergröße als Erwachsene beeinträchtigen könnte.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen bemerken: starke Schmerzen im Brustkorb, anhaltender Husten, unregelmäßiger Herzschlag,

Atembeschwerden, Verwirrung, Depression, starke Magenschmerzen, Blut im Stuhl (oder schwarze, teerige Stühle), starkes Nasenbluten, Fieber oder Schüttelfrost, Veränderungen der Sehkraft. Diese Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und dringende medizinische Versorgung erforderlich machen.

Sehr häufige Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

Stoffwechselstörungen: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Depressionen (Niedergeschlagenheit, geringes Selbstwertgefühl oder Hoffnungslosigkeit), Angstgefühl, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Benommenheit

Erkrankungen der Atemwege: Husten, Kurzatmigkeit

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut: Haarausfall und Hautreaktionen (einschließlich Jucken, Hautentzündung und trockene Haut)

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Schmerzen in Gelenken und Muskeln

Allgemeine Erkrankungen: Fieber, Schwäche, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen, Reizungen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit (wenn Sie sich leicht aufregen)

Häufige Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Infektionen durch Pilze, Viren und Bakterien, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pilzinfektion des Mundes und Herpes (eine häufig wiederkehrende virale Infektion an Lippen und Mund)

Erkrankungen des Blutes: verminderte Blutplättchenzahl (verminderte Fähigkeit zur Blutgerinnung), Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen) und vergrößerte Lymphdrüsen

Erkrankungen des Hormonsystems: Über- und Unterfunktion der Schilddrüse

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Stimmung-/Gefühlsschwankungen, Aggression, Nervosität, vermindertes Sexualbedürfnis, Gedächtnisschwäche, Ohnmacht, Muskelschwäche, Migräne, Taubheitsgefühl, Prickeln, Empfindung von Brennen, Zittern, Veränderung des Geschmacksempfindens, Alpträume, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen: verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Augenentzündung und trockene Augen

Erkrankungen des Ohrs: Ohrenscherzen

Herz- und Gefäßerkrankungen: beschleunigter Herzschlag, Herzklopfen, Schwellungen in den Gliedmaßen, Erröten

Erkrankungen der Atemwege: Kurzatmigkeit bei Belastung, Nasenbluten, Entzündung der Nase und des Rachens, Infektionen der Nase und der Nebenhöhlen (luftgefüllte Hohlräume in den Schädel- und Gesichtsknochen), laufende Nase, wunder Rachen

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Erbrechen, Verdauungsstörungen, Schluckbeschwerden, Mundgeschwüre, Zahnfleischbluten, Entzündung von Zunge und Mund, Flatulenz (Blähungen, übermäßige Gasentwicklung), Mundtrockenheit und Gewichtsverlust

Erkrankungen der Haut: Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Schuppenflechte, Quaddeln, Ekzem, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Nachtschweiß

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Rückenschmerzen, Gelenkentzündung, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane: Impotenz (die Unfähigkeit zur Erektion)

Allgemeine Erkrankungen: Brustschmerzen, Grippe-ähnliche Erkrankung, Unwohlsein (sich nicht wohl fühlen), Lethargie, Hitzewallungen, Durst

Gelegentliche Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Lungenentzündung, Hautinfektionen

Gutartige und bösartige Neubildungen: Lebertumor

Erkrankungen des Immunsystems: Sarkoidose (Bereiche von entzündetem Gewebe im ganzen Körper), Entzündung der Schilddrüse  
Erkrankungen des Hormonsystems: Diabetes (hoher Blutzucker)  
Stoffwechselstörungen: Dehydration (Mangel an Körperflüssigkeit)  
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Selbstmordgedanken, Halluzinationen, periphere Neuropathie (Nervenerkrankung, die Gliedmaßen betreffend)  
Augenerkrankungen: Netzhautblutung (im hinteren Auge)  
Erkrankungen des Ohrs: Hörverlust  
Herz- und Gefäßerkrankungen: hoher Blutdruck  
Erkrankungen der Atemwege: pfeifendes Atmen  
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Magen- und Darmblutungen  
Lebererkrankungen: eingeschränkte Leberfunktion

Seltene Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Infektionen des Herzens, Infektion des äußeren Ohrs  
Erkrankungen des Blutes: schwerwiegende Abnahme der roten Blutzellen, der weißen Blutzellen und der Blutplättchen  
Erkrankungen des Immunsystems: schwerwiegende allergische Reaktionen, systemischer Lupus erythematodes (eine Krankheit, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift), rheumatoide Arthritis (eine Autoimmunerkrankung)  
Erkrankungen des Hormonsystems: diabetische Ketoazidose, eine Komplikation bei unkontrolliertem Diabetes  
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Selbstmord, psychotische Erkrankungen (schwerwiegende Persönlichkeitsstörungen und Verschlechterung des normalen Sozialverhaltens), Koma (eine tiefe verlängerte Bewusstlosigkeit), Krampfanfälle, Gesichtslähmung (Schwäche des Gesichtsmuskels)  
Augenerkrankungen: Entzündung und Schwellung des Sehnervs, Netzhautentzündung, Hornhautgeschwür  
Herz- und Gefäßerkrankungen: Herzinfarkt, Herzversagen, Herzschmerzen, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen oder Entzündung des Herzbeutels und des Herzmuskels, Gehirnblutung und Entzündung der Gefäße  
Erkrankungen der Atemwege: interstitielle Pneumonie (spezielle Form einer Lungenentzündung einschließlich Todesfolge), Blutgerinnsel in der Lunge  
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Magengeschwür, Entzündung der Bauchspeicheldrüse  
Lebererkrankungen: Leberversagen, Gallengangsentzündung, Fettleber  
Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Muskelentzündung  
Erkrankungen der Nieren: Nierenversagen  
Verletzungen und Vergiftungen: Überdosis gleichzeitig eingenommener Substanzen

Sehr seltene Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen) sind:

Erkrankungen des Blutes: aplastische Anämie (Versagen des Knochenmarks, die roten und weißen Blutzellen und die Blutplättchen zu produzieren)  
Erkrankungen des Immunsystems: idiopathische (oder thrombotische) thrombozytopenische Purpura (erhöhte Bluterguss- und Blutungsneigung, verminderte Blutplättchen, Anämie und extreme Schwäche)  
Augenerkrankungen: Sehverlust  
Erkrankungen der Haut: toxische epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum von Ausschlägen verschiedener Schweregrade, einschließlich Todesfolge, die mit Bläschen in Mund, Nase, Augen und anderen Schleimhäuten sowie einer Verschorfung der betroffenen Hautstellen einhergehen können), Angioödem (Schwellung der Haut und Schleimhaut)

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Erkrankungen des Blutes: isolierte Aplasie der Erythropoese (eine schwere Form der Anämie, bei der die Produktion der roten Blutkörperchen vermindert oder eingestellt wird). Dies kann zu Symptomen wie dem Gefühl starker Müdigkeit und fehlender Energie führen.

Erkrankungen des Immunsystems: Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom – eine seltene Erkrankung, die durch den Verlust des Sehvermögens, des Gehörs und der Hautpigmentierung gekennzeichnet ist; Abstoßung eines Leber- und Nierentransplantates.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Manie (Phasen überschwänglicher Stimmung) und bipolare Störungen (abwechselnde Phasen von überschwänglicher Stimmung und vom Gefühl der Traurigkeit oder Hoffnungslosigkeit); Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Schlaganfall

Augenerkrankungen: seltene Form der Netzhautablösung mit Flüssigkeit in der Netzhaut

Herz- und Gefäßerkrankungen: periphere Ischämie (ungenügende Blutzufuhr in den Gliedmaßen)

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: ischämische Colitis (mangelnde Blutversorgung des Darms), Farbveränderungen der Zunge

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: schwerwiegender Muskelschaden und Schmerzen

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Pegasys der Fall.

Wird Pegasys bei Patienten mit Hepatitis B oder C alleine angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Pegasys aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Durchstechflasche oder der Verpackung, Trübung der Lösung oder Schwebstoffteilchen, wenn die Lösung anders als farblos bis schwach gelb gefärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Pegasys enthält**

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2a. Jede Durchstechflasche mit 1,0 ml Lösung enthält 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Pegasys aussieht und Inhalt der Packung**

Pegasys ist als Injektionslösung in einer Durchstechflasche (1 ml) in Packungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

### **Hersteller**

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Österreich

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

## Wie Sie Pegasys injizieren

Die folgende Anleitung erklärt den Gebrauch von Pegasys Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung bei Selbstinjektion oder Injektion bei Ihrem Kind. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder eine Praxishelferin/Krankenschwester zeigen Ihnen, wie die Injektionen zu setzen sind.

### Zunächst

Waschen Sie sich die Hände, bevor Sie irgendeines der Teile anfassen.

Legen Sie sich alles zurecht, was Sie brauchen:

#### **Aus der Packung:**

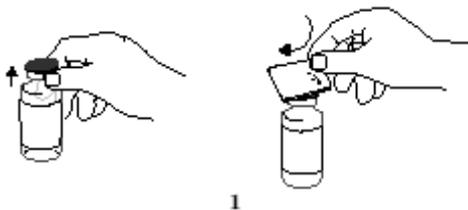
- eine Durchstechflasche Pegasys Injektionslösung

#### **Nicht beige packt:**

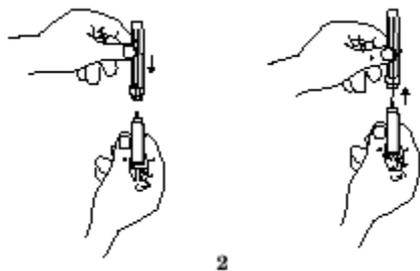
- eine 1 ml Spritze
- eine lange Nadel, um Pegasys aus der Durchstechflasche aufzuziehen
- eine kurze Nadel zur subkutanen Injektion
- einen Reinigungstupfer
- einen kleinen Verband oder sterile Gaze
- ein Pflaster
- ein Behältnis für den Abfall

### Abmessen der Pegasys Dosis

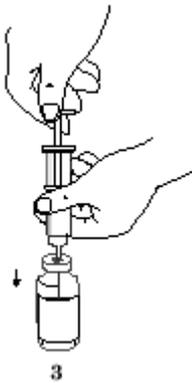
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Pegasys Durchstechflasche (1).



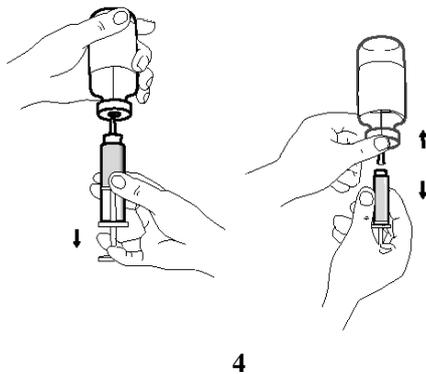
- Reinigen Sie den Gummistopfen auf der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Reinigungstupfer auch zum Reinigen der Injektionsstelle auf der Haut aufbewahren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie sie nicht an ihrer Spitze.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf die Spritzenspitze auf (2).



- Entfernen Sie den Nadelschutz ohne die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Stechen Sie die Nadel durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche (3).

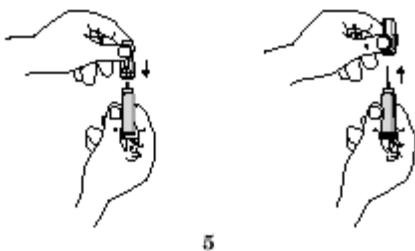


- Halten Sie die Durchstechflasche mit der Spritze in einer Hand und drehen Sie beides um (4).



Nun zeigt die Spritze nach oben. Stellen Sie sicher, dass sich die Spitze der Nadel in der Lösung befindet. Ihre andere Hand sollte frei sein um den Spritzenkolben bewegen zu können.

- Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um ein wenig mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel in der Durchstechflasche weiterhin nach oben zeigend, entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei die Nadel in der Durchstechflasche verbleibt und die Spritzenspitze nicht berührt werden darf.
- Nehmen Sie die kurze Nadel und setzen Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf (5).

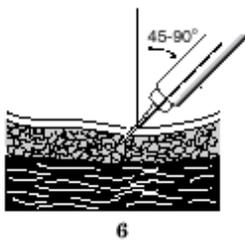


- Entfernen Sie den Nadelschutz.
- Prüfen Sie auf Luftbläschen in der Spritze. Wenn Sie Luftbläschen bemerken, ziehen Sie den Kolben ein kleines bisschen zurück. Um Luftbläschen aus der Spritze zu entfernen, halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Klopfen Sie nun leicht gegen die Spritze, sodass die Luftbläschen nach oben steigen. Schieben Sie den Spritzenkolben langsam bis zur korrekten Dosis vor. Stecken Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze bis zur Anwendung waagrecht ab.

- Lassen Sie die Lösung vor der Injektion Raumtemperatur annehmen oder wärmen Sie die Spritze zwischen den Handflächen.
- Überprüfen Sie die Lösung vor der Anwendung und verwenden Sie sie nicht, wenn sie verfärbt ist oder Ausflockungen enthält. Nun sind Sie bereit für die Injektion einer Dosis.

### **Injektion der Lösung**

- Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch oder Oberschenkel (wobei Nabel und Gürtellinie auszusparen sind). Wählen Sie für jede Injektion eine andere Injektionsstelle.
- Reinigen und desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Reinigungstupfer.
- Lassen Sie den Bereich trocknen.
- Entfernen Sie die Schutzkappe.
- Bilden Sie mit Daumen und Zeigefinger der einen Hand eine lockere Hautfalte und halten Sie mit der anderen die Spritze wie einen Bleistift.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von  $45^\circ$  bis  $90^\circ$  vollständig in die Hautfalte ein (6).



- Injizieren Sie nun die Lösung, indem Sie den Spritzenkolben langsam bis zum Anschlag durchschieben.
- Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut.
- Drücken Sie wenn nötig mit etwas Verbandmaterial oder steriler Gaze einige Sekunden auf die Injektionsstelle.

Massieren Sie die Stelle nicht. Falls etwas Blut austritt, decken Sie den Einstich mit einem Wundpflaster ab.

### **Entsorgung des Injektionsmaterials**

Spritze, Nadel und alles übrige Injektionsmaterial sind für den Einmalgebrauch bestimmt und müssen nach der Injektion entsorgt werden. Entsorgen Sie Spritze und Nadel zur Sicherheit in einem geschlossenen Behältnis. Fragen Sie Ihren Arzt, in Ihrem Krankenhaus oder Ihren Apotheker nach einem geeigneten Behältnis.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze** **Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze** **Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze** Peginterferon alfa-2a

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Pegasys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pegasys beachten?
3. Wie ist Pegasys anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pegasys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Pegasys und wofür wird es angewendet?**

Pegasys enthält den Wirkstoff Peginterferon alfa-2a, ein Interferon mit langer Wirkdauer. Bei Interferon handelt es sich um ein Eiweiß, das die Immunantwort des Körpers verändert und ihm dadurch hilft, Infektionen und schwere Erkrankungen zu bekämpfen und das Wachstum von Krebszellen zu hemmen.

Pegasys wird bei Erwachsenen zur Behandlung der Polycythaemia vera oder der essentiellen Thrombozythämie angewendet.

Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie sind seltene Krebsarten, bei denen das Knochenmark zu viele rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (Zellen, die für die Blutgerinnung zuständig sind) bildet.

**Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie:** Pegasys wird alleine angewendet.

Pegasys wird außerdem bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B oder C angewendet. Es wird ebenfalls zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren und zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 5 Jahren angewendet, die vorher noch nicht behandelt worden sind. Sowohl die chronische Hepatitis B als auch C sind Virusinfektionen der Leber.

**Chronische Hepatitis B:** Pegasys wird normalerweise alleine angewendet.

**Chronische Hepatitis C:** Pegasys wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pegasys beachten?

### **Pegasys darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Peginterferon alfa-2a, ein anderes Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal einen Herzinfarkt hatten oder während der letzten 6 Monate wegen schwerwiegender Brustschmerzen im Krankenhaus waren.
- wenn Sie an einer Autoimmunerkrankung leiden oder schon einmal gelitten haben (wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder entzündliche Darmerkrankung).
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, die nicht medikamentös eingestellt ist.
- wenn Sie an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden und Ihre Leber nicht richtig funktioniert (z. B. wenn Ihre Haut gelb geworden ist).
- wenn es sich bei dem Patienten um ein Kind von unter 3 Jahren handelt.
- wenn es sich bei dem Patienten um ein Kind handelt, das schon einmal eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung hatte, wie z. B. eine schwere Depression oder Selbstmordgedanken.
- wenn Sie sowohl mit dem Hepatitis-C-Virus als auch mit dem HI-Virus infiziert sind und Ihre Leber nicht richtig funktioniert (z. B. wenn Ihre Haut gelb geworden ist).
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden, einem Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion (siehe „Anwendung von Pegasys zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pegasys anwenden

- wenn Sie eine schwere nervöse oder geistige Störung gehabt haben.
- wenn Sie jemals Depressionen hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.).
- wenn Sie erwachsen sind und eine Abhängigkeit bei Ihnen besteht oder in der Vergangenheit bestanden hat (z. B. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit).
- wenn Sie an Schuppenflechte leiden, da sie sich unter der Behandlung mit Pegasys verstärken könnte.
- wenn über die Hepatitis B oder C hinaus eine weitere Leberschädigung bei Ihnen vorliegt.
- wenn Sie an Diabetes oder hohem Blutdruck leiden, wird Ihr Arzt Ihnen eine Augenuntersuchung empfehlen.
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einem Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH) leiden.
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, die sich medikamentös nicht ausreichend einstellen lässt.
- wenn Sie schon einmal eine Anämie (Blutarmut) hatten.
- wenn Sie eine Organtransplantation (der Leber oder der Niere) hatten oder diese in naher Zukunft geplant ist.
- wenn Sie HIV-infiziert sind und mit Arzneimitteln gegen das HI-Virus behandelt werden.
- wenn Sie eine vorhergegangene Hepatitis-C-Therapie wegen einer Anämie oder einer niedrigen Anzahl von Blutzellen abgebrochen haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, sobald Sie mit der Behandlung mit Pegasys begonnen haben

- wenn Sie Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit, etc.), entwickeln (siehe Abschnitt 4).
- wenn Sie Veränderungen Ihrer Sehkraft bemerken.
- wenn Sie Symptome einer Erkältung oder einer anderen Atemwegsinfektion entwickeln (wie Husten, Fieber oder Atemnot).
- wenn Sie das Gefühl haben, dass sich eine Infektionserkrankung anbahnt (wie z. B. Lungenentzündung), da während der Behandlung mit Pegasys vorübergehend ein höheres Infektionsrisiko bestehen kann.

- wenn Sie Zeichen einer Blutung oder unerklärliche blaue Flecken bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.
- wenn sich Zeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atemnot, pfeifendes Atemgeräusch [Giemen] oder Hautausschlag) einstellen, während Sie dieses Arzneimittel anwenden, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung.
- wenn Sie Symptome eines Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms (VKH) entwickeln, eine Kombination von Beschwerden wie steifen Hals, Kopfschmerzen, Aufhellung der Haut oder Haare, Augenerkrankungen (wie Verschwommensehen) und/oder Erkrankungen des Ohrs (wie Ohrensausen) haben.

Während der Behandlung wird Ihnen Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Blutproben abnehmen, um diese auf Veränderungen bei Ihren weißen Blutzellen (Zellen, die Infektionen bekämpfen), roten Blutzellen (Zellen, die Sauerstoff transportieren), Blutplättchen (Blutgerinnungszellen), der Leberfunktion, Glukose (Blutzuckerspiegel) oder auf Veränderungen bei anderen Laborwerten zu untersuchen.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zu einem Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die Pegasys und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Des Weiteren könnte während einer Langzeitbehandlung mit der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin Mundtrockenheit eine schädigende Wirkung auf die Zähne und die Schleimhäute des Mundes haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und sich regelmäßig einer zahnärztlichen Untersuchung unterziehen. Außerdem können einige Patienten unter Erbrechen leiden. Im Falle einer solchen Reaktion sollten Sie Ihren Mund anschließend gründlich ausspülen.

## **Kinder und Jugendliche**

### Anwendungsgebiet Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie:

Pegasys darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da keine Informationen über die Anwendung von Pegasys in dieser Altersgruppe für diese Anwendungsgebiete vorliegen.

### Anwendungsgebiet chronische Hepatitis B und C:

Pegasys darf nur bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C ab einem Alter von 5 Jahren oder bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B ab einem Alter von 3 Jahren angewendet werden. Pegasys darf nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden, da es den Bestandteil Benzylalkohol enthält und zu toxischen Reaktionen und allergischen Reaktionen bei diesen Kindern führen kann.

- **Wenn Ihr Kind eine psychiatrische Erkrankung hat oder jemals hatte, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Dieser wird Ihr Kind auf Anzeichen und Symptome einer Depression überwachen (siehe Abschnitt 4).**
- **Während der Anwendung von Pegasys können sich Wachstum und Entwicklung Ihres Kindes verzögern (siehe Abschnitt 4).**

### **Anwendung von Pegasys zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden, dürfen Sie Pegasys nicht anwenden (siehe „Pegasys darf nicht angewendet werden“), da die Kombination dieser beiden Arzneimittel das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie erhöht (Taubheitsgefühl, Prickeln und/oder Empfindung von Brennen in den Armen und/oder Beinen). Deshalb darf Pegasys nicht zusammen mit Telbivudin angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Asthma nehmen, da eventuell die Dosis Ihres Asthmapräparates angepasst werden muss.

Patienten, die auch an einer HIV-Infektion leiden: Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Anti-HIV-Therapie erhalten. Eine Erhöhung der Milchsäurewerte im Blut (Lactatazidose) und eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer

hochwirksamen Therapie gegen Retroviren (HAART, eine Behandlung gegen HIV). Wenn Sie eine hochwirksame Therapie gegen Retroviren (HAART) erhalten, kann die zusätzliche Gabe von Pegasys und Ribavirin Ihr Risiko für eine Lactatazidose oder Verschlechterung der Leberfunktion erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierfür überwachen. Patienten, die Zidovudin in Kombination mit Ribavirin und alfa-Interferonen erhalten, haben ein erhöhtes Risiko eine Anämie zu entwickeln. Patienten, die Azathioprin in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon erhalten, haben ein erhöhtes Risiko eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln. Bitte lesen Sie unbedingt auch die Gebrauchsinformation von Ribavirin.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- wenn Sie als gebärfähige **Frau** Pegasys in Kombination mit Ribavirin anwenden, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Pegasys in Kombination mit Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber gebärfähig ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat, und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Anwendung eines jeden Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit Pegasys kein Kind stillen. Bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin achten Sie bitte auf die entsprechenden informierenden Texte der Arzneimittel, die Ribavirin enthalten.

Beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich benommen, müde oder verwirrt fühlen, während Sie Pegasys anwenden.

### **Pegasys enthält Benzylalkohol, Polysorbat 80 und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzylalkohol pro Fertigspritze, entsprechend 10 mg/ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gaspingsyndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht. Pegasys darf nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen oder Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

Dieses Arzneimittel enthält 0,025 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze, entsprechend 0,05 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Pegasys anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Pegasys Dosierung**

Ihr Arzt hat die genaue Dosierung von Pegasys festgelegt und wird Ihnen sagen, wie oft Sie Pegasys anwenden sollen. Wenn nötig, kann die Dosierung im Laufe der Behandlung verändert werden. Überschreiten Sie die empfohlene Dosierung nicht.

#### ***Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie bei Erwachsenen***

Pegasys wird zur Behandlung von Polycythaemia vera oder essentieller Thrombozythämie allein mit der empfohlenen Anfangsdosis von 45 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich angewendet. Die Dosis wird üblicherweise in monatlichen Schritten von 45 Mikrogramm bis zu einer Höchstdosis von 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich erhöht.

Ihr Arzt kann die Dosis anpassen und/oder das Verabreichungsintervall verlängern.

#### ***Hepatitis B und C bei Erwachsenen***

Pegasys wird nur allein angewendet, wenn Sie Ribavirin aus irgendeinem Grund nicht einnehmen können.

Wird Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 180 Mikrogramm einmal in der Woche angewendet. Siehe auch die unten stehenden Überschriften für Kombinationstherapien.

Die Dauer der Kombinationsbehandlung variiert zwischen 4 und 18 Monaten und hängt von dem Virustyp ab, mit dem Sie infiziert sind, von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung und ob Sie vorher behandelt worden sind.

Bitte besprechen Sie das mit Ihrem Arzt und folgen Sie der empfohlenen Behandlungsdauer. Die Pegasys Injektion wird normalerweise vor dem Zu-Bett-Gehen verabreicht.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

#### ***Hepatitis B (ab einem Alter von 3 Jahren) und Hepatitis C (ab einem Alter von 5 Jahren)***

Ihr Arzt hat die genaue Dosis von Pegasys für Ihr Kind bestimmt und wird Ihnen sagen, wie oft es anzuwenden ist. Die normale Dosis von Pegasys richtet sich nach der Körpergröße und dem Gewicht Ihres Kindes. Falls notwendig, kann die Dosis während der Behandlung geändert werden. Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen die Fertigspritzen anzuwenden, da diese für Dosisanpassungen geeignet sind. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht.

Die Dauer der Kombinationsbehandlung bei Kindern mit chronischer Hepatitis C variiert zwischen 6 und 12 Monaten, abhängig von der Virusart, mit der Ihr Kind infiziert ist, und dem Ansprechen auf die Behandlung. Bei chronischer Hepatitis B beträgt die Dauer der Behandlung mit Pegasys 48 Wochen. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach und halten Sie die empfohlene Behandlungsdauer ein. Die Pegasys Injektion wird normalerweise vor dem Schlafengehen angewendet.

Pegasys ist für den subkutanen (unter die Haut) Gebrauch bestimmt. Das bedeutet, dass Pegasys mit einer kurzen Nadel in das Fettgewebe unter der Haut in den Bauch oder Oberschenkel gespritzt wird. Wenn Sie das Arzneimittel selbst anwenden, erhalten Sie eine Anleitung, wie zu injizieren ist. Ausführliche Hinweise finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe „Wie Sie Pegasys injizieren“).

Halten Sie sich bei der Anwendung von Pegasys genau an die Anweisungen Ihres Arztes und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen von Ihrem Arzt verordnet wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Pegasys zu stark oder zu schwach ist.

### **Kombinationstherapie mit Ribavirin bei chronischer Hepatitis C (alle Patienten ab einem Alter von 5 Jahren)**

Im Falle einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin befolgen Sie bitte die Dosierungsanleitung, die Ihr Arzt festgelegt hat.

### **Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln bei chronischer Hepatitis C (alle Patienten ab einem Alter von 5 Jahren)**

Im Falle einer Kombinationstherapie mit Pegasys befolgen Sie bitte die Dosierungsanleitung, die Ihr Arzt festgelegt hat, und beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Pegasys angewendet werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Pegasys angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von Pegasys vergessen haben**

*Wenn Sie innerhalb von ein oder zwei Tagen nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, holen Sie die Injektion in der empfohlenen Dosierung sobald als möglich nach und nehmen Sie die nächste Injektion wieder zum folgenden regulären Termin Ihres Dosierungsplanes vor.*

*Wenn Sie drei bis fünf Tage nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, holen Sie die Injektion in der empfohlenen Dosierung sobald als möglich nach. Nehmen Sie die nächsten Injektionen in 5-Tage-Intervallen vor, bis Sie wieder zum regulären Termin Ihres Dosierungsplanes kommen.*

*Zum Beispiel: Ihre reguläre wöchentliche Pegasys Injektion ist am Montag. Sie bemerken am Freitag (4 Tage später), dass Sie die Injektion am Montag vergessen haben. Dann sollten Sie Ihre reguläre Dosis sofort am Freitag injizieren und die nächste Injektion am folgenden Mittwoch (5 Tage nach der Freitag-Injektion) vornehmen. Danach wäre Ihre nächste Injektion dann am darauf folgenden Montag, 5 Tage nach der Injektion am Mittwoch. Damit sind Sie wieder beim regulären Termin Ihres Dosierungsplanes, um die Injektionen jeden Montag fortzusetzen.*

*Wenn Sie sechs Tage nach dem regulären Anwendungszeitpunkt bemerken, dass Sie vergessen haben, Pegasys zu injizieren, sollten Sie warten und Ihre Injektion am folgenden Tag, Ihrem regulären Termin, durchführen.*

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Hilfe benötigen, wie Sie eine vergessene Pegasys Injektion nachholen sollen.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung von Pegasys alleine oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet, wie zum Beispiel die Absicht, das Leben anderer zu bedrohen) auf. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Sie sollten ein Familienmitglied oder einen nahen Freund bitten, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

##### *Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):*

Manche Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis B, die 48 Wochen lang mit Pegasys behandelt wurden, haben weniger an Größe oder Gewicht zugelegt als für ihr Alter erwartet. Es ist bisher nicht bekannt, ob sie nach Abschluss der Behandlung ihre erwartete Körpergröße und ihr erwartetes Gewicht erreichen.

Bei einer Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin bis zu einem Jahr haben manche Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C weniger an Größe oder Gewicht zugelegt als erwartet. Obwohl die meisten Kinder ihre erwartete altersgemäße Größe zwei Jahre nach Ende der Behandlung und die meisten der übrigen Kinder diese sechs Jahre nach Ende der Behandlung wieder erreicht haben, ist es möglich, dass Pegasys die endgültige Körpergröße als Erwachsene beeinträchtigen könnte.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen bemerken: starke Schmerzen im Brustkorb, anhaltender Husten, unregelmäßiger Herzschlag, Atembeschwerden, Verwirrung, Depression, starke Magenschmerzen, Blut im Stuhl (oder schwarze, teerige Stühle), starkes Nasenbluten, Fieber oder Schüttelfrost, Veränderungen der Sehkraft. Diese Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und dringende medizinische Versorgung erforderlich machen.

Sehr häufige Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

Stoffwechselstörungen: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Depressionen (Niedergeschlagenheit, geringes Selbstwertgefühl oder Hoffnungslosigkeit), Angstgefühl, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Benommenheit

Erkrankungen der Atemwege: Husten, Kurzatmigkeit

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut: Haarausfall und Hautreaktionen (einschließlich Jucken, Hautentzündung und trockene Haut)

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Schmerzen in Gelenken und Muskeln

Allgemeine Erkrankungen: Fieber, Schwäche, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen, Reizungen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit (wenn Sie sich leicht aufregen)

Häufige Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Infektionen durch Pilze, Viren und Bakterien, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pilzinfektion des Mundes und Herpes (eine häufig wiederkehrende virale Infektion an Lippen und Mund)  
Erkrankungen des Blutes: verminderte Blutplättchenzahl (verminderte Fähigkeit zur Blutgerinnung), Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen) und vergrößerte Lymphdrüsen  
Erkrankungen des Hormonsystems: Über- und Unterfunktion der Schilddrüse  
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Stimmungs-/Gefühlsschwankungen, Aggression, Nervosität, vermindertes Sexualbedürfnis, Gedächtnisschwäche, Ohnmacht, Muskelschwäche, Migräne, Taubheitsgefühl, Prickeln, Empfindung von Brennen, Zittern, Veränderung des Geschmacksempfindens, Alpträume, Schläfrigkeit  
Augenerkrankungen: verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Augenentzündung und trockene Augen  
Erkrankungen des Ohrs: Ohrenscherzen  
Herz- und Gefäßerkrankungen: beschleunigter Herzschlag, Herzklopfen, Schwellungen in den Gliedmaßen, Erröten  
Erkrankungen der Atemwege: Kurzatmigkeit bei Belastung, Nasenbluten, Entzündung der Nase und des Rachens, Infektionen der Nase und der Nebenhöhlen (luftgefüllte Hohlräume in den Schädel- und Gesichtsknochen), laufende Nase, wunder Rachen  
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Erbrechen, Verdauungsstörungen, Schluckbeschwerden, Mundgeschwüre, Zahnfleischbluten, Entzündung von Zunge und Mund, Flatulenz (Blähungen, übermäßige Gasentwicklung), Mundtrockenheit und Gewichtsverlust  
Erkrankungen der Haut: Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Schuppenflechte, Quaddeln, Ekzem, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Nachtschweiß  
Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Rückenschmerzen, Gelenkentzündung, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe  
Erkrankungen der Geschlechtsorgane: Impotenz (die Unfähigkeit zur Erektion)  
Allgemeine Erkrankungen: Brustschmerzen, Grippe-ähnliche Erkrankung, Unwohlsein (sich nicht wohl fühlen), Lethargie, Hitzewallungen, Durst

Gelegentliche Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Lungenentzündung, Hautinfektionen  
Gutartige und bösartige Neubildungen: Lebertumor  
Erkrankungen des Immunsystems: Sarkoidose (Bereiche von entzündetem Gewebe im ganzen Körper), Entzündung der Schilddrüse  
Erkrankungen des Hormonsystems: Diabetes (hoher Blutzucker)  
Stoffwechselstörungen: Dehydration (Mangel an Körperflüssigkeit)  
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Selbstmordgedanken, Halluzinationen, periphere Neuropathie (Nervenerkrankung, die Gliedmaßen betreffend)  
Augenerkrankungen: Netzhautblutung (im hinteren Auge)  
Erkrankungen des Ohrs: Hörverlust  
Herz- und Gefäßerkrankungen: hoher Blutdruck  
Erkrankungen der Atemwege: pfeifendes Atmen  
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Magen- und Darmblutungen  
Lebererkrankungen: eingeschränkte Leberfunktion

Seltene Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen) sind:

Infektionen: Infektionen des Herzens, Infektion des äußeren Ohrs  
Erkrankungen des Blutes: schwerwiegende Abnahme der roten Blutzellen, der weißen Blutzellen und der Blutplättchen

Erkrankungen des Immunsystems: schwerwiegende allergische Reaktionen, systemischer Lupus erythematodes (eine Krankheit, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift), rheumatoide Arthritis (eine Autoimmunerkrankung)

Erkrankungen des Hormonsystems: diabetische Ketoazidose, eine Komplikation bei unkontrolliertem Diabetes

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Selbstmord, psychotische Erkrankungen (schwerwiegende Persönlichkeitsstörungen und Verschlechterung des normalen Sozialverhaltens), Koma (eine tiefe verlängerte Bewusstlosigkeit), Krampfanfälle, Gesichtslähmung (Schwäche des Gesichtsmuskels)

Augenerkrankungen: Entzündung und Schwellung des Sehnervs, Netzhautentzündung, Hornhautgeschwür

Herz- und Gefäßerkrankungen: Herzinfarkt, Herzversagen, Herzschmerzen, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen oder Entzündung des Herzbeutels und des Herzmuskels, Gehirnblutung und Entzündung der Gefäße

Erkrankungen der Atemwege: interstitielle Pneumonie (spezielle Form einer Lungenentzündung einschließlich Todesfolge), Blutgerinnsel in der Lunge

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Magengeschwür, Entzündung der Bauchspeicheldrüse  
Lebererkrankungen: Leberversagen, Gallengangsentzündung, Fettleber

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: Muskelentzündung

Erkrankungen der Nieren: Nierenversagen

Verletzungen und Vergiftungen: Überdosis gleichzeitig eingenommener Substanzen

Sehr seltene Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie von Pegasys und Ribavirin (können bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen) sind:

Erkrankungen des Blutes: aplastische Anämie (Versagen des Knochenmarks, die roten und weißen Blutzellen und die Blutplättchen zu produzieren)

Erkrankungen des Immunsystems: idiopathische (oder thrombotische) thrombozytopenische Purpura (erhöhte Bluterguss- und Blutungsneigung, verminderte Blutplättchen, Anämie und extreme Schwäche)

Augenerkrankungen: Sehverlust

Erkrankungen der Haut: toxische epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum von Ausschlägen verschiedener Schweregrade, einschließlich Todesfolge, die mit Bläschen in Mund, Nase, Augen und anderen Schleimhäuten sowie einer Verschorfung der betroffenen Hautstellen einhergehen können), Angioödem (Schwellung der Haut und Schleimhaut)

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

Erkrankungen des Blutes: isolierte Aplasie der Erythropoese (eine schwere Form der Anämie, bei der die Produktion der roten Blutkörperchen vermindert oder eingestellt wird). Dies kann zu Symptomen wie dem Gefühl starker Müdigkeit und fehlender Energie führen.

Erkrankungen des Immunsystems: Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom – eine seltene Erkrankung, die durch den Verlust des Sehvermögens, des Gehörs und der Hautpigmentierung gekennzeichnet ist; Abstoßung eines Leber- und Nierentransplantates.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems: Manie (Phasen überschwänglicher Stimmung) und bipolare Störungen (abwechselnde Phasen von überschwänglicher Stimmung und vom Gefühl der Traurigkeit oder Hoffnungslosigkeit); Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Schlaganfall

Augenerkrankungen: seltene Form der Netzhautablösung mit Flüssigkeit in der Netzhaut

Herz- und Gefäßerkrankungen: periphere Ischämie (ungenügende Blutzufuhr in den Gliedmaßen)

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: ischämische Colitis (mangelnde Blutversorgung des Darms), Farbveränderungen der Zunge

Erkrankungen der Knochen und Muskeln: schwerwiegender Muskelschaden und Schmerzen

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen

können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Pegasys der Fall.

Wird Pegasys bei Patienten mit Hepatitis B oder C alleine angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Pegasys aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Fertigspritze oder der Verpackung der Nadel, Trübung der Lösung oder Schwebstoffteilchen, wenn die Lösung anders als farblos bis schwach gelb gefärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Pegasys enthält**

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2a. Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 90 Mikrogramm, 135 Mikrogramm oder 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Pegasys aussieht und Inhalt der Packung**

Pegasys ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze (0,5 ml) mit einer separaten Injektionsnadel erhältlich.

#### Pegasys 90 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 90 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ), 65 Mikrogramm, 45 Mikrogramm, 30 Mikrogramm, 20 Mikrogramm und 10 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze.

#### Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 135 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ), 90 Mikrogramm und 45 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pegasys 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Spritze ist mit Markierungen versehen, die Dosen von 180 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ), 135 Mikrogramm und 90 Mikrogramm entsprechen. Erhältlich in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen oder in einer Bündelpackung mit 12 (2 Packungen mit 6) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

**Hersteller**

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Österreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

## Wie Sie Pegasys injizieren

Die folgende Anleitung erklärt den Gebrauch von Pegasys Fertigspritzen zur einmaligen Anwendung bei Selbstinjektion oder Injektion bei Ihrem Kind. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder eine Praxishelferin/Krankenschwester zeigen Ihnen, wie die Injektionen zu setzen sind.

### Zunächst

Waschen Sie sich die Hände, bevor Sie irgendeines der Teile anfassen.

Legen Sie sich alles zurecht, was Sie brauchen:

#### **Aus der Packung:**

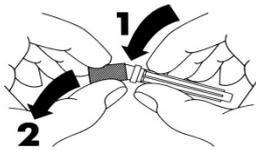
- eine Fertigspritze Pegasys
- eine Injektionsnadel

#### **Nicht beige packt:**

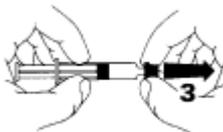
- einen Reinigungstupfer
- einen kleinen Verband oder sterile Gaze
- ein Pflaster
- ein Behältnis für den Abfall

### Vorbereiten der Spritze und Nadel für die Injektion

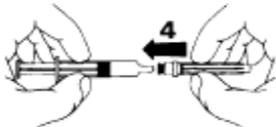
- Ziehen Sie die Schutzhülle von der Rückseite der Nadel ab (1-2).



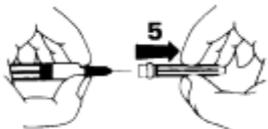
- Entfernen Sie die Gummikappe von der Spritze (3), aber berühren Sie dabei nicht die Spritzenspitze.



- Stecken Sie die Nadel fest auf die Spritzenspitze (4).



- Entfernen Sie die Schutzkappe von der aufgesteckten Nadel (5).

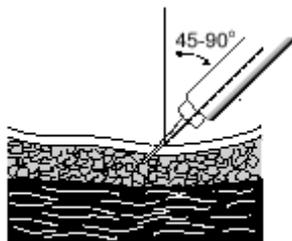


- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben, um Luftbläschen zu entfernen. Klopfen Sie nun leicht gegen die Spritze, sodass die Luftbläschen nach oben steigen. Schieben Sie den Spritzenkolben langsam bis zur korrekten Dosis vor, wo der Rand des Kolbens die Spritze berührt. Stecken Sie die Schutzkappe wieder auf die Nadel und legen Sie die Spritze bis zur Anwendung waagrecht ab.
- Lassen Sie die Lösung vor der Injektion Raumtemperatur annehmen oder wärmen Sie die Spritze zwischen den Handflächen.
- Überprüfen Sie die Lösung vor der Anwendung und verwenden Sie sie nicht, wenn sie verfärbt ist oder Ausflockungen enthält.

Nun sind Sie bereit für die Injektion einer Dosis.

### **Injektion der Lösung**

- Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch oder Oberschenkel (wobei Nabel und Gürtellinie auszusparen sind). Wählen Sie für jede Injektion eine andere Injektionsstelle.
- Reinigen und desinfizieren Sie die Injektionsstelle mit einem Reinigungstupfer.
- Lassen Sie den Bereich trocknen.
- Entfernen Sie die Schutzkappe.
- Bilden Sie mit Daumen und Zeigefinger der einen Hand eine lockere Hautfalte und halten Sie mit der anderen die Spritze wie einen Bleistift.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von  $45^\circ$  bis  $90^\circ$  vollständig in die Hautfalte ein (6).



6

- Injizieren Sie nun die Lösung, indem Sie den Spritzenkolben von der entsprechenden Markierung aus langsam ganz nach unten drücken.
- Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut.
- Drücken Sie wenn nötig mit etwas Verbandmaterial oder steriler Gaze einige Sekunden auf die Injektionsstelle.

Massieren Sie die Stelle nicht. Falls etwas Blut austritt, decken Sie den Einstich mit einem Wundpflaster ab.

### **Entsorgung des Injektionsmaterials**

Spritze, Nadel und alles übrige Injektionsmaterial sind für den Einmalgebrauch bestimmt und müssen nach der Injektion entsorgt werden. Entsorgen Sie Spritze und Nadel zur Sicherheit in einem geschlossenen Behältnis. Fragen Sie Ihren Arzt, in Ihrem Krankenhaus oder Ihren Apotheker nach einem geeigneten Behältnis.