Pegasys 180 Mikrogramm-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (10 mg/1 ml).
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

Chronische Hepatitis B:
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 GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe Abschnitte 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.
Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren:
Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, 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 chronische Hepatitis B 180 Mikrogramm einmal wöchentlich über 48 Wochen durch subkutane Injektion im Bereich von Abdomen oder Oberschenkel.
Chronische Hepatitis C - unvorbehandelte erwachsene Patienten
Die empfohlene Dosis für Pegasys beträgt 180 Mikrogramm einmal wöchentlich durch subkutane Injektion im Bereich von Abdomen oder Oberschenkel 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 Copegus
Die Dauer der Kombinationstherapie mit Ribavirin bei chronischer Hepatitis C 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 Behandlung über 24 Wochen kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Infektion aufweisen mit

– Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 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 sollte 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 (≤800.000 I.E./ml) aufweisen, bis Woche 4 HCV-negativ geworden sind und bis Woche 16 HCV-negativ bleiben. Insgesamt kann eine Behandlungsdauer von 16 Wochen mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit verbunden sein und hat ein höheres Rückfallrisiko als eine Behandlung über 24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten sollte 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 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 HCV-Patienten

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[(a)]	16 Wochen[(a)] 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

(a) 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 virologischen 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.

Chronische Hepatitis C – 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 Genotypen 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 Copegus – unvorbehandelte Patienten
Ein frühes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen, definiert als Abfall der Viruslast um 2 dekadische Logarithmen oder HCV-RNA-Level unter der Nachweisgrenze, konnte zur Prognose eines anhaltenden Ansprechens herangezogen werden (siehe Tabellen 2 und 12).
Tabelle 2: Prognosewert des virologischen Ansprechens nach 12 Wochen unter der Kombinationstherapie mit Pegasys mit dem empfohlenen Dosierungsschema

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	***95%*** (97/102)	467	271	***58%*** (271/467)
Genotyp 2 und 3 (n = 96)	3	3	***100%*** (3/3)	93	81	***87%*** (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]). Ein positiver Prognosewert von 45% (50/110) bzw. 70% (59/84) wurde 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 Copegus – 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 Dosissenkung 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 Neutrophilenwert <750/mm^3 beträgt. Bei Patienten mit absoluten Neutrophilenwerten <500/mm^3 muss die Behandlung abgesetzt werden, bis die absoluten Neutrophilenwerte wieder >1.000/mm^3 betragen. Die Therapie sollte in diesem Fall zunächst mit einer Dosis von 90 Mikrogramm Pegasys wieder aufgenommen und die Neutrophilenwerte überwacht werden. Eine Anleitung für die Dosisreduktion auf Grundlage der absoluten Neutrophilenwerte bei pädiatrischen Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt.
Eine Dosisreduktion auf 90 Mikrogramm empfiehlt sich, wenn die Thrombozytenzahl auf <50.000/mm^3 absinkt. Fällt die Thrombozytenzahl auf <25.000/mm^3 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 (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			<750/ mm^3	<500/ mm^3	
Thrombo-zytenzahl			<50.000/ mm^3 >25.000/ mm^3		<25.000/mm^3
Hämoglobin - keine Herz-erkrankung	<10 g/ dl und ≥8,5 g/ dl	<8,5 g/ dl			
Hämoglobin - stabile Herz-erkrankung	Abnahme um ≥2g/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 einer chronischen Hepatitis C häufig. Während einer Therapie mit Pegasys wurden Anstiege der GPT-Spiegel über den Ausgangswert hinaus beobachtet, auch bei Patienten mit virologischem Ansprechen. In klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C mit erwachsenen Patienten wurde vereinzelt (bei 8 von 451 Patienten) bei der Behandlung mit der Kombinationstherapie ein Anstieg der GPT beobachtet (≥ 10 x oberer Normwert oder ≥ 2 x Ausgangswert bei Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 10 x oberer Normwert), der sich ohne Dosisanpassung zurückbildete. Bei progredientem oder fortbestehendem GPT-Anstieg sollte die Dosis zunächst auf 135 Mikrogramm gesenkt werden. Steigen die GPT-Werte trotz Dosisreduktion weiter an oder werden gleichzeitig erhöhte Bilirubin-Konzentrationen oder eine Leberdekompensation festgestellt, muss die Therapie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anleitung für die Dosisreduktion auf Grundlage der GPT-Werte bei pädiatrischen Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist das vorübergehende Auftreten von GPT-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 GPT-Spiegel über dem 10-Fachen des oberen Normwertes liegen. Während des Auftretens der GPT-Spitzen 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 GPT-Spitzen weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium sollte eine Anfangsdosis von 135 Mikrogramm angewendet werden (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 dekompensierter 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 Stufe 1 – 2 Stufe 3 – 4*	1 2 3
Aszites	nicht vorhanden schwach mäßig	1 2 3
Serum-Bilirubin (mg/dl) (SI Einheit = µmol/l)	<2 2,0 – 3 >3 <34 34 – 51 >51	1 2 3 1 2 3
Serum-Albumin (g/dl)	>3,5 3,5 – 2,8 <2,8	1 2 3
INR	<1,7 1,7 – 2,3 >2,3	1 2 3

* Einteilung nach Trey, Burns und Saunders (1966)

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).

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren mit chronischer Hepatitis C, die eine Körperoberfläche (KOF) von über 0,7 m^2 haben, sind die empfohlenen Dosen von Pegasys und Ribavirin in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt. Es wird empfohlen, bei pädiatrischen Patienten die Pegasys Fertigspritzen anzuwenden. Die Pegasys Fertigpens erlauben in dieser Patientengruppe keine geeignete Dosisanpassung. Patienten, die vor ihrem 18. Geburtstag mit einer Behandlung beginnen, sollten die pädiatrische Dosierung bis zur Beendigung der Therapie beibehalten.

Pegasys soll nicht bei Kindern mit einer Körperoberfläche (KOF) von unter 0,71 m^2 angewendet werden, da es keine verfügbaren Daten für diese Subpopulation gibt.

Zur Berechnung der KOF wird die Anwendung der Mosteller-Formel empfohlen:

$$\text{Körperoberfläche } (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Körpergröße } (cm) \times \text{Gewicht } (kg)}{3600}\right)}$$

Dauer der Behandlung

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C 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 Behandlung über 24 Wochen erhalten und Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert sind, sollen eine Behandlung über 48 Wochen 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 fortgeführter Behandlung zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen kommt.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für Pegasys bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren

Körperoberfläche (KOF) Bereich (m^2)	***Wöchentliche Dosis (Mikrogramm)***
0,71 - 0,74	65
0,75 - 1,08	90
1,09 - 1,51	135
>1,51	180

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C, im Alter von 5 bis 17 Jahren, 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 mehr als 23 kg wiegen, ist ein Dosierungsplan für Ribavirin 200 mg Tabletten in Tabelle 5 verfügbar. Weder Patienten noch Pflegepersonen dürfen versuchen, die 200 mg Tabletten zu halbieren.

Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen für Ribavirin bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren

Körpergewicht kg	***Ribavirin Tagesdosis (ca. 15 mg/kg/Tag)***	***Ribavirin Tablettenanzahl***
23 - 33	400 mg/Tag	1 x 200 mg Tabletten morgens 1 x 200 mg Tabletten abends
34 - 46	600 mg/Tag	1 x 200 mg Tabletten morgens

		2 x 200 mg Tabletten abends
47 - 59	800 mg/Tag	2 x 200 mg Tabletten morgens 2 x 200 mg Tabletten abends
60 - 74	1.000 mg/Tag	2 x 200 mg Tabletten morgens 3 x 200 mg Tabletten abends
≥75	1.200 mg/Tag	3 x 200 mg Tabletten morgens 3 x 200 mg Tabletten abends

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten

Bei pädiatrischen Patienten können basierend auf den Toxizitäten Dosisanpassungen in bis zu drei Stufen vorgenommen werden(siehe Tabelle 6), bevor eine Dosisunterbrechung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen wird.

Tabelle 6: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys bei pädiatrischen Patienten

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

Wenn Toxizitäten auftreten, die mit der Verabreichung von Pegasys und/oder Ribavirin in Verbindung stehen können, kann die Dosis eines oder beider Arzneimittel verringert werden. Zusätzlich kann die Behandlung mit Ribavirin oder die Kombinationsbehandlung von Pegasys und Ribavirin abgebrochen werden. Es ist wichtig zu beachten, dass Ribavirin niemals als Monotherapie verabreicht werden darf. Empfehlungen für Dosisanpassungen bei Toxizitäten, von denen bekannt ist, dass sie mit der Verabreichung von Pegasys einhergehen und spezifisch für Kinder und Jugendliche sind, sind in Tabelle 7 dargestellt. Sofern es keine anderen Hinweise gibt, sollen zur Behandlung aller anderen Toxizitäten die Empfehlungen für Erwachsene befolgt werden.

Tabelle 7: Empfehlungen zur Dosisanpassung für Pegasys aufgrund von Toxizitäten bei pädiatrischen Patienten

Toxizität	***Pegasys Dosisanpassung***
Neutropenie	• 750 - 999 Zellen/mm^3: Woche 1 – 2: sofortige Anpassung um 1 Stufe; Woche 3 - 48: keine Anpassung. • 500 - 749 Zellen/mm^3: Woche 1 – 2: Dosisunterbrechung bis >750 Zellen/mm^3, dann Wiederaufnahme der Dosis mit Dosisanpassung um 1 Stufe, über 3 Wochen wöchentliche Bestimmung um sicherzustellen, dass die Zahl der absoluten Neutrophilen bei >750 Zellen/mm^3 liegt; Woche 3 – 48: sofortige Anpassung um 1 Stufe. • 250 - 499 Zellen/mm^3: Woche 1 – 2: Dosisunterbrechung bis >750 Zellen/mm^3, dann Wiederaufnahme der Dosis mit Dosisanpassung um 2 Stufen; Woche 3 – 48: Dosisunterbrechung bis >750 Zellen/mm^3, dann Wiederaufnahme der Dosis mit Dosisanpassung um 1 Stufe. • <250 Zellen/mm^3 (oder febrile Neutropenie): Behandlung abbrechen.
Erhöhte Alanintransaminase (/GPT)	Bei anhaltenden Erhöhungen oder bei Anstiegen ≥5 aber <10 x über der Obergrenze der Normalwerte (ULN), Reduzieren der Dosis um 1 Stufe und wöchentliche Überprüfung der GPT-Spiegel, um sicherzustellen, dass diese stabil sind oder absinken. Bei anhaltenden GPT-Werten ≥10 x ULN, Absetzen der Behandlung.

Bei pädiatrischen Patienten 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 pädiatrischen Patienten

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

		1 x 200 mg Tabletten abends
1.000 mg/Tag	600 mg/Tag	1 x 200 mg Tabletten morgens 2 x 200 mg Tabletten abends
1.200 mg/Tag	600 mg/Tag	1 x 200 mg Tabletten morgens 2 x 200 mg Tabletten abends

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Pegasys bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren mit HCV oder bei Kindern und Jugendlichen, bei denen eine Behandlung keinen zufriedenstellenden Erfolg hatte, 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
- Hepatitis als Autoimmunerkrankung
- Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte 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 ≥ 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)
- Pädiatrische Patienten 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 Erkrankun-

gen und Suchtmittelmissbrauch wird empfohlen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):

Während der 48-wöchigen Behandlung mit Pegasys und Ribavirin kam es bei Patienten zwischen 5 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 Kombinationstherapie zu einer Wachstumsverzögerung während der Behandlung führte, deren Reversibilität ungewiss ist.
– Das Risiko 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 (HCV-Genotyp und Ausgangsviruslast) abgewogen werden.

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.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) 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 ≥90.000/mm^3
– absolute Neutrophilenzahl ≥1.500/mm^3
– 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 Dosissenkung 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 chronischer Hepatitis C 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 chronischer Hepatitis C, 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 Leberdekompensation entwickeln, muss Pegasys abgesetzt werden. Unter Pegasys wurden, auch bei virologischem Ansprechen, Erhöhungen der GPT-Konzentrationen über die Ausgangswerte hinaus beobachtet. Kommt es trotz Dosisreduktion zu einem progredienten und klinisch signifikanten Anstieg des GPT-Spiegels oder einem gleichzeitigen direkten Bilirubin-Anstieg, so muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Im Gegensatz zur chronischen Hepatitis C ist bei chronischer Hepatitis B eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung nicht ungewöhnlich und durch vorübergehende und möglicherweise signifikante Anstiege der Serum-GPT 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 chronischer Hepatitis C berichtet worden, die mit Interferon behandelt wurden. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse Entzündungserkrankung, welche die Augen, das Gehörsystem, 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 und pädiatrischen Patienten 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-Punktewert von 7 oder größer) überwacht werden. Der Child-Pugh-Punktewert 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/Mikroliter 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.

Sonstiger Bestandteil

Pegasys enthält Benzylalkohol und darf nicht an Früh- oder Neugeborene verabreicht werden. Es kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren zu toxischen und anaphylaktoiden Reaktionen führen.

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 seines 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 Föten rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Peginterferon alfa-2a/Metabolite 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 Menstruationszyk-

lus 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 C

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 B

In klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen und einer 24-wöchigen Nachbeobachtung war das Sicherheitsprofil von Pegasys bei chronischer Hepatitis B dem Sicherheitsprofil bei chronischer Hepatitis C ähnlich. Mit Ausnahme von Fieber war die Häufigkeit der berichteten unerwünschten Nebenwirkungen bei chronischer Hepatitis B, die mit Pegasys als Monotherapie behandelt wurde, deutlich niedriger als bei HCV-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 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%. Gleichermaßen 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/Mikroliter 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/Mikroliter) und Thrombozytopenie (13% hatten eine Thrombozytenzahl <50.000/ Mikroliter), (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 ≥1% bis ≤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/Mikroliter verfügbar.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 9 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die bei der Pegasys Monotherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder chronischer Hepatitis C oder in Kombination mit Ribavirin bei HCV-Patienten berichtet wurde. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nachfolgend nach Häufigkeit angegeben: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 - <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 - <1/100), Selten (≥1/10.000 - <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 HBV oder HCV oder in Kombination mit Ribavirin bei HCV-Patienten in klinischen Prüfungen oder nach der Zulassung berichtet wurde

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 unspezifische Neubildungen					
		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 erythematodes, 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
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen,	Synkopen,	periphere Neuropa-	Koma,		zerebrale Is-

Benommenheit*, Konzentrations-schwäche	Migräne, Gedächtnisstö-rungen, Schwäche, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacks-störungen, Albträume, Somnolenz	thie	Konvulsionen, Fazialislähmung		chämie
Augenerkrankungen					
	Verschwom-mensehen, Augen-schmerzen, Augenentzün-dung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuro-pathie, Papillenödem, retinale Gefäß-störung, Retinopathie, Hornhautulkus	Verlust des Sehvermögens	seröse Netz-haut-ablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
	Vertigo, Ohren-schmerzen	Gehörverlust			
Herzerkrankungen					
	Tachykardie, periphere Öde-me, Palpitationen		Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Kardiomyopa-thie, Angina pectoris, Arrhythmien, Vorhofflimmern, Perikarditis, supraventrikulä-re Tachykardie		
Gefäßerkrankungen					
	Erröten	Bluthochdruck	Hirnblutungen, Vaskulitis		periphere Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Dyspnoe Husten	Belastungs-dyspnoe, Epistaxis, Naso-pharyngitis, Sinus-Sekret-stauungen, Nasen-Sekret-stauungen, Rhinitis, rauer Hals	pfeifendes Atmen	interstitielle Pneumonitis einschließlich letalem Aus-gang, Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö*, Übelkeit*, Abdominal-schmerzen*	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Mund-geschwüre, Zahnfleisch-bluten, Glossitis, Stomatitis,	Magen-Darm-blutungen	peptisches Ul-kus, Pankreatitis		ischämische Colitis, Pigmen-tierung der Zun-ge

	Flatulenz, Mund-trockenheit				
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Leberfunktions-störungen	Leberversagen, Cholangitis, Fettleber		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
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 Knochenerkrankungen					
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				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber, Rigor*, Schmerzen*, Schwäche, Müdigkeit, Reaktionen an der Applikationsstelle*, Reizbarkeit*	Schmerzen im Brustkorb, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallungen, Durstempfindung				
Untersuchungen					
	Gewichtsverlust				
Verletzungen und Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
			Überdosis gleichzeitig eingenommener Substanzen		

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwerte

Die Behandlung mit Pegasys war mit veränderten Laborwerten verbunden: erhöhte GPT, 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 GPT-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 x 10^9/l) bzw. schwere (absoluter Neutrophilenwert <0,5 x 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 chronischer Hepatitis B 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^3 wurde bei 13% bzw. 11% der Patienten beobachtet, die Pegasys als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Ein Abfall der Thrombozyten unter 50 000/mm^3 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 C

In einer klinischen Studie mit 114 pädiatrischen Patienten (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 pädiatrischen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen. In der pädiatrischen Studie 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).

Tabelle 10: Nebenwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten 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 Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Geschwollenes Gesicht, Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Bewegungsapparats	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

Bei pädiatrischen Patienten 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 beim Ausgangswert bei 64% und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 60%; das mittlere Perzentil für die Körpergröße lag beim Ausgangswert bei 54% und 2 Jahre nach Behandlungsende bei 56%). Bei Behandlungsende kam es bei 43% der Patienten zu einer Abnahme der Gewichts-Perzentile um 15 Perzentile oder mehr und bei 25% (13 von 53) kam es zu einer Abnahme der Wachstums-Perzentile 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 Ausgangs-Gewichtskurve und 11% (4 von 38) blieben 15 oder mehr Perzentile unter ihrer Ausgangs-Wachstumskurve.
55% (21 von 38) der Patienten, die die Ursprungsstudie abschlossen, wurden in die langfristige Nachbeobachtungsphase aufgenommen, die bis 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 fünf bis 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.

Laborwerte

Ein Abfall des Hämoglobins, der Neutrophilen und der Thrombozyten kann eine Dosisreduktion oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung erforderlich machen (siehe Tabelle 3 und Tabelle 7). 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 ermög-

licht 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 Interferontherapie.

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-Level 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 fortdauert. Ribavirin hatte keinen signifikanten Effekt auf die anfängliche virale Kinetik während der ersten 4 - 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

Alle klinischen Studien rekrutierten Patienten mit chronischer Hepatitis B, die eine aktive virale Replikation, gemessen mittels HBV-DNA, erhöhte GPT-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 bzw. 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 11 dargestellt. In der Studie WV16240 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte HBeAg-Serumkonversion und HBV-DNA unter 10^5 Kopien/ ml. In der Studie WV16241 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte GPT-Normalisierung und HBV-DNA unter 2 x 10^4 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 11: Serologisches, virologisches und biochemisches Ansprechen bei chronischer Hepatitis B

	HBeAg-positiv Studie WV16240			***HBeAg-negativ / anti HBe-positiv Studie WV16241***		
Ansprech-parameter	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Placebo*** (n = 271)	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Lamivudin*** 100mg (n = 271)	***Lamivudin*** 100 mg (n=272)	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Placebo*** (n = 177)	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Lamivudin*** 100 mg (n = 179)	***Lamivudin*** 100 mg (n = 181)
HBeAg-Serum-konversion	32%#	27%	19%	-	-	-
HBV-DNA-Anspre-chen*	32%#	34%	22%	43%#	44%	29%

GPT-Normalisierung	41%#	39%	28%	59%#	60%	44%
HBsAg-Serumkonversion	3%#	3%	0%	3%	2%	0%

* HBeAg-positive Patienten: HBV-DNA < 10^5 Kopien/ml
HBeAg-negative / anti HBe-positive Patienten: HBV-DNA < $2x10^4$ 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-Serumkonversion 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 GPT-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 virologischen 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 chronischer Hepatitis C ausgewählt, die durch nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel, erhöhte GPT-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 20). Diese Patienten hatten eine stabile HIV-Erkrankung und die mittlere CD4-T-Zellzahl lag bei etwa 500 Zellen/Mikroliter. Zu den Behandlungsschemata für HCV-Patienten und HIV-HCV koinfizierte Patienten, zur Dauer der Behandlung und zu den Studienergebnissen siehe jeweils Tabellen 12, 13, 14 bzw. Tabelle 20. 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 12: Virologisches Ansprechen bei HCV-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 (n = 701) 48 Wochen	***Interferon alfa-2a*** 6 Mio.I.E./ 3 Mio.I.E. + 3 Mio.I.E. (n = 478) 48 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm (n = 87) 48 Wochen	***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*** 1.000/1.200mg (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 13 und bezüglich Genotyp, Ausgangsviruslast und raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 in Tabelle 14 zusammengefasst. Die Ergebnisse aus der Studie NV15942 bilden die Grundlage für eine Dosierungsempfehlung aufgrund der Genotypen, Ausgangsviruslast und virologischem Ansprechen in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 13 und 14).

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 13: Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei HCV-Patienten

	Studie NV15942				***Studie NV15801***	
	Pegasys 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 800 mg 24 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 1.000/ 1.200 mg 24 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 800 mg 48 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 1.000/1.200 mg 48 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 1.000/1.200 mg 48 Wochen	***Interferon alfa-2b*** 3 Mio.I.E. + ***Ribavirin*** 1.000/1.200 mg 48 Wochen
Genotyp 1 Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	29% (29/101) 41% (21/51) 16% (8/50)	42% (49/118)* 52% (37/71) 26% (12/47)	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)
Genotyp 2/3 Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	84% (81/96) 85% (29/34) 84% (52/62)	81% (117/144) 83% (39/47) 80% (78/97)	79% (78/99) 88% (29/33) 74% (49/66)	80% (123/153) 77% (37/48) 82% (86/105)	71% (100/140) 76% (28/37) 70% (72/103)	61% (88/145) 65% (34/52) 58% (54/93)
Genotyp 4	(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 14).

Tabelle 14: Anhaltendes virologisches Ansprechen nach raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Pegasys und Ribavirin bei HCV-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
Genotyp 1 ***rasches virologisches Ansprechen*** Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
Genotyp 1 ***kein rasches virologisches Ansprechen*** Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	– – –
Genotyp 4	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)

rasches virologisches Ansprechen			
Genotyp 4 ***kein rasches virologisches Ansprechen***	(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 15).

Tabelle 15: 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
Genotyp 1 ***rasches virologisches Ansprechen*** Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Genotyp 4 ***rasches virologisches Ansprechen***	(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 16).

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 Behandlung über 16 Wochen ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65%) als die Behandlung über 24 Wochen (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 16).

Tabelle 16: 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 HCV-Patienten

Studie NV17317				
	Pegasys 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 800 mg 16 Wochen	***Pegasys*** 180 Mikrogramm + ***Ribavirin*** 800 mg 24 Wochen	Behandlungsunterschied [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
Genotyp 2 oder 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	p <0,0001
Genotyp 2 oder 3 ***rasches virologisches Ansprechen***	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 virologischen 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 17).

Tabelle 17: Rückfall nach virologischem Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit einem raschen virologischen Ansprechen

Studie NV17317				
	Pegasys 180 Mikrogramm	***Pegasys*** 180 Mikrogramm	Behandlungsunterschied [95% Konfidenzintervall]	p-Wert

	+ **Ribavirin** 800 mg 16 Wochen	+ **Ribavirin** 800 mg 24 Wochen		
Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen	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 18 dargestellt.

Tabelle 18: 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.

Studie MV17150			
	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[a] (n=876)	***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[b] (n=100)	***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[b] (n=57)
Gesamt	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)
Genotyp 1/4	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)
Genotyp 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niedrige Viruslast	(2/5)	–	(1/2)
Hohe Viruslast	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Zirrhose Status			
Zirrhose	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nicht-Zirrhose	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Bestes Ansprechen während vorherge-			

hender Behandlung			
≥2log$_{10}$ Abnahme der HCV-RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log$_{10}$ 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.

[a] 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.

[b] 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 chronischer Hepatitis C 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/Tag 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 19.

Tabelle 19: 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 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: 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
Alle Patienten	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotyp 1 NiedrigeViruslast Hohe Viruslast	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
Genotyp 2/3 Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 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 pro Woche in Kombination mit Ribavirin entweder 800 mg täglich oder 1.000 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 GPT-Werten

In der Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen GPT-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

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^2 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 pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren (55% <12 Jahre) mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA mit Pegasys 180 Mikrogramm x KOF/1,73 m^2 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 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der Studie NV17424

	Pegasys KOF x 180 Mikrogramm/1,73 m^2 + Ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*
Alle HCV-Genotypen**	29 (53%)
HCV-Genotyp 1	21/45 (47%)
HCV Genotyp 2 und 3	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 autoradiolumino-graphischen 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 Stan-

dard-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 chronischer Hepatitis B oder C proportional zur Dosis.

Bei chronischer Hepatitis B oder C 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

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist verbunden mit einem leichten Abfall der CL/F und verlängerter Halbwertszeit. Bei Patienten (n = 3) mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 40 ml/min war die durchschnittliche CL/F um 25% reduziert im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die hämodialysiert werden, ist die Clearance um 25% bis 45% reduziert, wobei Dosen von 135 Mikrogramm zu ähnlichen Spiegeln führen wie eine 180 Mikrogramm-Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (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

In einer populationspharmakokinetischen Studie (NR16141) erhielten 14 Kinder im Alter von 2 bis 8 Jahren mit chronischer Hepatitis C Pegasys Monotherapie in folgender Dosierung: KOF des Kindes x 180 Mikrogramm/1,73 m^2. 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 x 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 Speziesspezifität 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 Wirk-

stoffen 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

3 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. Erhältlich in Packungen mit 1, 4 oder 12 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

Roche Registration Limited 6
Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/02/221/007-008, 010

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juni 2002 / 20. Juni 2007

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.