ANNEX I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung*:*
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

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

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

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

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

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

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

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

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

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

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

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

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

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

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

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

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

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

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

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

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Monotherapie

ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

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

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

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

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

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

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

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

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

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

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

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

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

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

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

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

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

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

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

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

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

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

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

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

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

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

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

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden. Besonders

bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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

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

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

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

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

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

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

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

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

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

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

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

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

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

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

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

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

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

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

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

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

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

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

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

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

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

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

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

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

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

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

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

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

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

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

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in einer 2 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) abgefüllt, die mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Flip-off-Dichtung mit Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen ist. Das Lösungsmittel ist in einer 2 ml-Ampulle (Typ-I-Flintglas) abgefüllt.
ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche muss mit 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt werden, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine

Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 50 Mikrogramm/0,5 ml.

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel sind in die ViraferonPeg-Durchstechflasche 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke zu spritzen. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die entsprechende Dosis kann dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise werden im Anhang der Gebrauchsinformation bereitgestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

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

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

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

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

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

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

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

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

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

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

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung

- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

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

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

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

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

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

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

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

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

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Monotherapie

ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

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

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

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

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

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

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

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

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

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

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

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

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

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

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

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

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

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

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

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

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

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

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

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

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

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

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

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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

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

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe[*], Husten[*]
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie[#]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen[*], Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus[*], Hauttrockenheit[*], Hautausschlag[*]
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

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

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

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

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

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

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

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

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

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

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

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

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

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

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

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

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

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

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

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

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

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

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12*** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

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

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

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

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

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

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

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

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

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

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

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in einer 2 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) abgefüllt, die mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Flip-off-Dichtung mit Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen ist. Das Lösungsmittel ist in einer 2 ml-Ampulle (Typ-I-Flintglas) abgefüllt.
ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche muss mit 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt werden, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine

Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 80 Mikrogramm/0,5 ml.

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel sind in die ViraferonPeg-Durchstechflasche 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke zu spritzen. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die entsprechende Dosis kann dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise werden im Anhang der Gebrauchsinformation bereitgestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

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

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

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

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

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

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

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

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

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

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

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

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

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

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

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

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

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

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen
Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.
- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

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

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern
Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

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

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

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

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

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

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

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

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

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

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

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

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

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

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

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

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

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

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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

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

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

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

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

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

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

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

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

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

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

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

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

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

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

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

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

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

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

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

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

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

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

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

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

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

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

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

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

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

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

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

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

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

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

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in einer 2 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) abgefüllt, die mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Flip-off-Dichtung mit Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen ist. Das Lösungsmittel ist in einer 2 ml-Ampulle (Typ-I-Flintglas) abgefüllt.
ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche muss mit 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt werden, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine

Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 100 Mikrogramm/0,5 ml.

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel sind in die ViraferonPeg-Durchstechflasche 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke zu spritzen. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die entsprechende Dosis kann dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise werden im Anhang der Gebrauchsinformation bereitgestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

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

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

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

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

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

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

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

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

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

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

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

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

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

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

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

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

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

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen
Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.
- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

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

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern
Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

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

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

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

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

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

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

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

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

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

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

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

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

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

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

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

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

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

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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

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

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

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

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

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

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

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

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

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

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

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

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

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

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

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

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

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

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

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

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

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

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

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

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

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

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

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

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

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

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

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

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

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

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

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in einer 2 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) abgefüllt, die mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Flip-off-Dichtung mit Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen ist. Das Lösungsmittel ist in einer 2 ml-Ampulle (Typ-I-Flintglas) abgefüllt.
ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche muss mit 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt werden, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine

Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 120 Mikrogramm/0,5 ml.

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel sind in die ViraferonPeg-Durchstechflasche 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke zu spritzen. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die entsprechende Dosis kann dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise werden im Anhang der Gebrauchsinformation bereitgestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

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

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

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

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

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

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

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

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

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

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

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

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

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

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

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

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

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

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

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

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

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

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

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

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

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

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

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

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

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

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

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

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

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

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

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

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

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

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

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

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

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

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

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

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

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

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

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

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

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

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

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

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

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

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

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

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

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

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

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

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

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

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

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

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

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

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

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

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

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

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

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

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

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

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

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

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

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

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

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12*** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

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

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

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

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

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

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

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

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

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

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

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

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

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden (siehe Abschnitt 6.6). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in einer 2 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) abgefüllt, die mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Flip-off-Dichtung mit Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen ist. Das Lösungsmittel ist in einer 2 ml-Ampulle (Typ-I-Flintglas) abgefüllt.
ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche muss mit 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt werden, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine

Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 150 Mikrogramm/0,5 ml.

Unter Verwendung einer sterilen Injektionsspritze und Injektionsnadel sind in die ViraferonPeg-Durchstechflasche 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke zu spritzen. Durch vorsichtiges Schütteln wird das Pulver vollständig gelöst. Die entsprechende Dosis kann dann mit einer sterilen Injektionsspritze entnommen und injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise werden im Anhang der Gebrauchsinformation bereitgestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Fertigpen ViraferonPeg enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)
ViraferonPeg ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie ViraferonPeg in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)
ViraferonPeg ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine

Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser -siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich ViraferonPeg, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)
ViraferonPeg ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
ViraferonPeg ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

3-fach-Kombinationstherapie (ViraferonPeg mit Ribavirin und Boceprevir): angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg ViraferonPeg, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, der entsprechenden ViraferonPeg-Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin Kapseln	
	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion - Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

ViraferonPeg-Monotherapie – Erwachsene
Zu verabreichende Dosierung
In der Monotherapie beträgt das ViraferonPeg-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von ViraferonPeg beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/ Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die ViraferonPeg-Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der ViraferonPeg-Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von ViraferonPeg und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von ViraferonPeg und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:**	**Nur die ViraferonPeg-Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:**	**Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:**
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	≥ 1,0 x 10^9/l und < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrophile Granulozyten	-	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l (Erwachsene) ≥ 50 x 10^9/l und < 70 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10^9/l (Erwachsene) < 50 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl <50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Amino-transferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die ViraferonPeg-Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** gezeigt wird.

Tabelle 3c Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

Kombinationstherapie
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörungen
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der ViraferonPeg-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf ViraferonPeg bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von ViraferonPeg. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von ViraferonPeg behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

Art der Anwendung
ViraferonPeg ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich ViraferonPeg selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und falls notwendig eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

Kombinationstherapie
Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)
Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer ViraferonPeg-Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonPeg abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen
Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.
- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch
HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)
Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergrößen und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern
Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit ViraferonPeg auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System
Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine ViraferonPeg-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der ViraferonPeg-Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

Leberversagen
Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch ViraferonPeg erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit ViraferonPeg bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Pyrexie
Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation
Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine ViraferonPeg-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung
Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen am Auge
In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der ViraferonPeg-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der ViraferonPeg-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen
Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit ViraferonPeg/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer ViraferonPeg-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit ViraferonPeg unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

Metabolische Störungen
Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn ViraferonPeg und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/µl haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N=25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die ViraferonPeg und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von ViraferonPeg und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige
Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von ViraferonPeg bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests
Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der ViraferonPeg-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3
- Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm^3
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeit-Erhaltungstherapie
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen Ereignisses (Leberdekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. ViraferonPeg ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Telbivudin
Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten ViraferonPeg zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischen Breite (**Tabelle 5**).

Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (ViraferonPeg sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
Theophyllin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP1A2 gehemmt.
Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP2D6 gehemmt.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
Zidovudin	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
Immunsuppressive Therapie	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantatabstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen ViraferonPeg und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Fertilität
Zu möglichen Auswirkungen einer ViraferonPeg-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit ViraferonPeg Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

Duale Therapie und Monotherapie
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopezie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter ViraferonPeg-Monotherapie, als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich ViraferonPeg Monotherapie oder ViraferonPeg/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich ViraferonPeg-Monotherapie oder ViraferonPeg + Ribavirin, behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo

Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie- oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %), erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mitochondriale Toxizität
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten
Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm^3 beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten
Die Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit ViraferonPeg und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48 Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die

Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	

Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken§, Selbstmordversuch§, Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen / Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

[§]Klasseneffekt für Interferon-alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter ViraferonPeg bei Erwachsenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die in der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von ViraferonPeg berichtet wurde, dem für ViraferonPeg bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für ViraferonPeg. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche

Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Wirkmechanismus
Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von ViraferonPeg auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Pharmakodynamik
Die Pharmakodynamik von ViraferonPeg wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z.B. Serumneopterin und 2‘5‘-Oligoadenylatsynthetase (2‘5‘-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit ViraferonPeg behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von ViraferonPeg zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der ViraferonPeg-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum

Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der ViraferonPeg-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9**). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	ViraferonPeg-Monotherapie				**ViraferonPeg + Ribavirin**		
Behandlungsregime	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 9 Langzeitansprechen bei ViraferonPeg + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	**Alle**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	**Alle**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1	Alle	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1	Alle	30 %	27 %	29 %
> 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	**Alle**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an ViraferonPeg als durch 1,0 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n=49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n=48).
Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + Ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer < 2 $\log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit ViraferonPeg 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

***Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

[†] Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 $\log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 $\log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (100 oder 150 µg /Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche ViraferonPeg und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche ViraferonPeg.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

Re-Therapie mit ViraferonPeg/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie
In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56 %ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenem Ansprechen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und ViraferonPeg 60 µg/m^2 einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ViraferonPeg ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von ViraferonPeg ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. ViraferonPeg hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48-72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere ViraferonPeg Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von ViraferonPeg zu haben.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von ViraferonPeg (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von ViraferonPeg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einmalapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von ViraferonPeg für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit ViraferonPeg engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von ViraferonPeg bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Pädiatrische Patienten
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ViraferonPeg und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m^2/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 %-CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

Übergang in die Samenflüssigkeit
Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ViraferonPeg
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit ViraferonPeg wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. ViraferonPeg wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). ViraferonPeg zeigte kein genotoxisches Potential.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus ViraferonPeg durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von ViraferonPeg auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreifung und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebetol falls ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:
- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;
- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der ViraferonPeg-Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten

Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 50 Mikrogramm/0,5 ml.

ViraferonPeg wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/132/031
EU/1/00/132/032
EU/1/00/132/034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Fertigpen ViraferonPeg enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)
ViraferonPeg ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie ViraferonPeg in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)
ViraferonPeg ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine

Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser -siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich ViraferonPeg, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)
ViraferonPeg ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
ViraferonPeg ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

3-fach-Kombinationstherapie (ViraferonPeg mit Ribavirin und Boceprevir): angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg ViraferonPeg, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, der entsprechenden ViraferonPeg-Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin Kapseln	
	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion - Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

ViraferonPeg-Monotherapie – Erwachsene
Zu verabreichende Dosierung
In der Monotherapie beträgt das ViraferonPeg-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von ViraferonPeg beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/ Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die ViraferonPeg-Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der ViraferonPeg-Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von ViraferonPeg und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von ViraferonPeg und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:**	**Nur die ViraferonPeg-Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:**	**Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:**
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	≥ 1,0 x 10^9/l und < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrophile Granulozyten	-	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l (Erwachsene) ≥ 50 x 10^9/l und < 70 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10^9/l (Erwachsene) < 50 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl <50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Amino-transferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die ViraferonPeg-Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** gezeigt wird.

Tabelle 3c Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

Kombinationstherapie
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörungen
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der ViraferonPeg-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf ViraferonPeg bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von ViraferonPeg. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von ViraferonPeg behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

Art der Anwendung
ViraferonPeg ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich ViraferonPeg selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und falls notwendig eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

Kombinationstherapie
Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer ViraferonPeg-Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonPeg abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.

- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergrößen und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit ViraferonPeg auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System
Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine ViraferonPeg-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der ViraferonPeg-Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

Leberversagen
Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch ViraferonPeg erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit ViraferonPeg bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Pyrexie
Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation
Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine ViraferonPeg-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung
Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen am Auge
In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der ViraferonPeg-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der ViraferonPeg-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen
Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit ViraferonPeg/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer ViraferonPeg-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit ViraferonPeg unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

Metabolische Störungen
Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn ViraferonPeg und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/µl haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N=25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die ViraferonPeg und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von ViraferonPeg und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige
Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von ViraferonPeg bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests
Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der ViraferonPeg-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$
- Neutrophilenzahl $\geq 1.500/mm^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeit-Erhaltungstherapie
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen Ereignisses (Leberdekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. ViraferonPeg ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Telbivudin
Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten ViraferonPeg zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischen Breite (**Tabelle 5**).

Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (ViraferonPeg sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
Theophyllin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP1A2 gehemmt.
Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP2D6 gehemmt.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
Zidovudin	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
Immunsuppressive Therapie	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantatabstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen ViraferonPeg und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Fertilität
Zu möglichen Auswirkungen einer ViraferonPeg-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit ViraferonPeg Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

Duale Therapie und Monotherapie
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopezie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter ViraferonPeg-Monotherapie, als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich ViraferonPeg Monotherapie oder ViraferonPeg/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich ViraferonPeg-Monotherapie oder ViraferonPeg + Ribavirin, behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie- oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mitochondriale Toxizität
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten
Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm^3 beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten
Die Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit ViraferonPeg und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen / Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

[§]Klasseneffekt für Interferon-alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter ViraferonPeg bei Erwachsenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die in der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von ViraferonPeg berichtet wurde, dem für ViraferonPeg bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für ViraferonPeg. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Wirkmechanismus
Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von ViraferonPeg auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Pharmakodynamik
Die Pharmakodynamik von ViraferonPeg wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z.B. Serumneopterin und 2‘5‘-Oligoadenylatsynthetase (2‘5‘-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit ViraferonPeg behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von ViraferonPeg zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der ViraferonPeg-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der ViraferonPeg-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9**). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	ViraferonPeg-Monotherapie				**ViraferonPeg + Ribavirin**		
Behandlungsregime	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 9 Langzeitansprechen bei ViraferonPeg + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	**Alle**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	**Alle**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1	Alle	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1	Alle	30 %	27 %	29 %
> 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	**Alle**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an ViraferonPeg als durch 1,0 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n=49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n=48).
Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + Ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer < 2 $\log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit ViraferonPeg 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

***Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

[†] Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 $\log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 $\log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (100 oder 150 µg /Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche ViraferonPeg und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche ViraferonPeg.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

Re-Therapie mit ViraferonPeg/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie
In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56 %ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenem Ansprechen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und ViraferonPeg 60 µg/m^2 einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche
Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ViraferonPeg ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von ViraferonPeg ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. ViraferonPeg hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48-72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere ViraferonPeg Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von ViraferonPeg zu haben.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von ViraferonPeg (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von ViraferonPeg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einmalapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von ViraferonPeg für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit ViraferonPeg engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von ViraferonPeg bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Pädiatrische Patienten
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ViraferonPeg und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m^2/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 %-CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

Übergang in die Samenflüssigkeit
Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ViraferonPeg
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit ViraferonPeg wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. ViraferonPeg wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). ViraferonPeg zeigte kein genotoxisches Potential.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus ViraferonPeg durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von ViraferonPeg auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreifung und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebetol falls ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:
- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;
- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der ViraferonPeg-Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten

Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 80 Mikrogramm/0,5 ml.

ViraferonPeg wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/132/035
EU/1/00/132/036
EU/1/00/132/038

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Fertigpen ViraferonPeg enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)
ViraferonPeg ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie ViraferonPeg in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)
ViraferonPeg ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine

Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser -siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich ViraferonPeg, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)
ViraferonPeg ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
ViraferonPeg ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

3-fach-Kombinationstherapie (ViraferonPeg mit Ribavirin und Boceprevir): angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg ViraferonPeg, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, der entsprechenden ViraferonPeg-Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin Kapseln	
	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion - Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

ViraferonPeg-Monotherapie – Erwachsene
Zu verabreichende Dosierung
In der Monotherapie beträgt das ViraferonPeg-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von ViraferonPeg beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/ Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die ViraferonPeg-Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der ViraferonPeg-Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von ViraferonPeg und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von ViraferonPeg und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:**	**Nur die ViraferonPeg-Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:**	**Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:**
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	≥ 1,0 x 10^9/l und < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrophile Granulozyten	-	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l (Erwachsene) ≥ 50 x 10^9/l und < 70 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10^9/l (Erwachsene) < 50 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl <50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Amino-transferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die ViraferonPeg-Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** gezeigt wird.

Tabelle 3c Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

Kombinationstherapie
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörungen
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der ViraferonPeg-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf ViraferonPeg bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von ViraferonPeg. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von ViraferonPeg behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

Art der Anwendung
ViraferonPeg ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich ViraferonPeg selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und falls notwendig eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

Kombinationstherapie
Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer ViraferonPeg-Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonPeg abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.

- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergrößen und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit ViraferonPeg auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System
Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine ViraferonPeg-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der ViraferonPeg-Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

Leberversagen
Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch ViraferonPeg erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit ViraferonPeg bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Pyrexie
Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation
Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine ViraferonPeg-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung
Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen am Auge
In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der ViraferonPeg-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der ViraferonPeg-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen
Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit ViraferonPeg/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer ViraferonPeg-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit ViraferonPeg unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

Metabolische Störungen
Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn ViraferonPeg und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/µl haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N=25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die ViraferonPeg und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von ViraferonPeg und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige
Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von ViraferonPeg bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests
Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der ViraferonPeg-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$
- Neutrophilenzahl $\geq 1.500/mm^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeit-Erhaltungstherapie
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen Ereignisses (Leberdekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. ViraferonPeg ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Telbivudin
Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten ViraferonPeg zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischen Breite (**Tabelle 5**).

Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (ViraferonPeg sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
Theophyllin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP1A2 gehemmt.
Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP2D6 gehemmt.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
Zidovudin	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
Immunsuppressive Therapie	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantatabstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen ViraferonPeg und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Fertilität
Zu möglichen Auswirkungen einer ViraferonPeg-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit ViraferonPeg Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

Duale Therapie und Monotherapie
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopezie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter ViraferonPeg-Monotherapie, als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich ViraferonPeg Monotherapie oder ViraferonPeg/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich ViraferonPeg-Monotherapie oder ViraferonPeg + Ribavirin, behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie- oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mitochondriale Toxizität
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten
Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm^3 beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten
Die Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit ViraferonPeg und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen / Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

[§]Klasseneffekt für Interferon-alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter ViraferonPeg bei Erwachsenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die in der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von ViraferonPeg berichtet wurde, dem für ViraferonPeg bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für ViraferonPeg. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Wirkmechanismus
Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von ViraferonPeg auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Pharmakodynamik
Die Pharmakodynamik von ViraferonPeg wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z.B. Serumneopterin und 2‘5‘-Oligoadenylatsynthetase (2‘5‘-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit ViraferonPeg behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von ViraferonPeg zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der ViraferonPeg-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der ViraferonPeg-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9**). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	ViraferonPeg-Monotherapie				**ViraferonPeg + Ribavirin**		
Behandlungsregime	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 9 Langzeitansprechen bei ViraferonPeg + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	**Alle**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	**Alle**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1	Alle	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1	Alle	30 %	27 %	29 %
> 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	**Alle**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an ViraferonPeg als durch 1,0 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n=49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n=48).
Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + Ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer < 2 $\log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit ViraferonPeg 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

***Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

[†] Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 $\log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 $\log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (100 oder 150 µg /Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche ViraferonPeg und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche ViraferonPeg.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

Re-Therapie mit ViraferonPeg/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie
In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56 %ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenem Ansprechen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und ViraferonPeg 60 µg/m^2 einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ViraferonPeg ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von ViraferonPeg ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. ViraferonPeg hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48-72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere ViraferonPeg Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von ViraferonPeg zu haben.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von ViraferonPeg (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von ViraferonPeg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einmalapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von ViraferonPeg für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit ViraferonPeg engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von ViraferonPeg bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Pädiatrische Patienten
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ViraferonPeg und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m^2/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 %-CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

Übergang in die Samenflüssigkeit
Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ViraferonPeg
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit ViraferonPeg wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. ViraferonPeg wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). ViraferonPeg zeigte kein genotoxisches Potential.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus ViraferonPeg durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von ViraferonPeg auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreifung und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebetol falls ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:
- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;
- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der ViraferonPeg-Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten

Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 100 Mikrogramm/0,5 ml.

ViraferonPeg wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/132/039
EU/1/00/132/040
EU/1/00/132/042

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Fertigpen ViraferonPeg enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)
ViraferonPeg ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie ViraferonPeg in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)
ViraferonPeg ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine

Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser -siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich ViraferonPeg, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)
ViraferonPeg ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
ViraferonPeg ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

3-fach-Kombinationstherapie (ViraferonPeg mit Ribavirin und Boceprevir): angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg ViraferonPeg, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, der entsprechenden ViraferonPeg-Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin Kapseln	
	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion - Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

ViraferonPeg-Monotherapie – Erwachsene
Zu verabreichende Dosierung
In der Monotherapie beträgt das ViraferonPeg-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von ViraferonPeg beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/ Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die ViraferonPeg-Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der ViraferonPeg-Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von ViraferonPeg und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von ViraferonPeg und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:**	**Nur die ViraferonPeg-Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:**	**Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:**
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	≥ 1,0 x 10^9/l und < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrophile Granulozyten	-	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l (Erwachsene) ≥ 50 x 10^9/l und < 70 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10^9/l (Erwachsene) < 50 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl <50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Amino-transferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die ViraferonPeg-Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** gezeigt wird.

Tabelle 3c Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

Kombinationstherapie
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörungen
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der ViraferonPeg-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf ViraferonPeg bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von ViraferonPeg. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von ViraferonPeg behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

Art der Anwendung
ViraferonPeg ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich ViraferonPeg selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und falls notwendig eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

Kombinationstherapie
Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer ViraferonPeg-Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonPeg abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.

- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergrößen und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit ViraferonPeg auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System
Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine ViraferonPeg-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der ViraferonPeg-Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

Leberversagen
Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch ViraferonPeg erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit ViraferonPeg bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Pyrexie
Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation
Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine ViraferonPeg-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung
Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen am Auge
In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der ViraferonPeg-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der ViraferonPeg-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen
Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit ViraferonPeg/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer ViraferonPeg-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit ViraferonPeg unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

Metabolische Störungen
Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn ViraferonPeg und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/µl haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N=25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die ViraferonPeg und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von ViraferonPeg und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige
Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von ViraferonPeg bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests
Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der ViraferonPeg-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$
- Neutrophilenzahl $\geq 1.500/mm^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeit-Erhaltungstherapie
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen Ereignisses (Leberdekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. ViraferonPeg ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Telbivudin
Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten ViraferonPeg zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischen Breite (**Tabelle 5**).

Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (ViraferonPeg sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
Theophyllin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP1A2 gehemmt.
Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP2D6 gehemmt.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
Zidovudin	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
Immunsuppressive Therapie	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantatabstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen ViraferonPeg und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Fertilität
Zu möglichen Auswirkungen einer ViraferonPeg-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit ViraferonPeg Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

Duale Therapie und Monotherapie
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopezie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter ViraferonPeg-Monotherapie, als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich ViraferonPeg Monotherapie oder ViraferonPeg/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich ViraferonPeg-Monotherapie oder ViraferonPeg + Ribavirin, behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie- oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mitochondriale Toxizität
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten
Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm^3 beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten
Die Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit ViraferonPeg und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen / Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

[§]Klasseneffekt für Interferon-alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter ViraferonPeg bei Erwachsenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die in der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von ViraferonPeg berichtet wurde, dem für ViraferonPeg bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für ViraferonPeg. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Wirkmechanismus
Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von ViraferonPeg auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Pharmakodynamik
Die Pharmakodynamik von ViraferonPeg wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z.B. Serumneopterin und 2‘5‘-Oligoadenylatsynthetase (2‘5‘-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit ViraferonPeg behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von ViraferonPeg zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der ViraferonPeg-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der ViraferonPeg-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9**). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	ViraferonPeg-Monotherapie				**ViraferonPeg + Ribavirin**		
Behandlungsregime	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 9 Langzeitansprechen bei ViraferonPeg + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	**Alle**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	**Alle**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1	Alle	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1	Alle	30 %	27 %	29 %
> 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	**Alle**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an ViraferonPeg als durch 1,0 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n=49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n=48).
Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + Ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer < 2 $\log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit ViraferonPeg 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

***Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

[†] Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 $\log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 $\log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (100 oder 150 µg /Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche ViraferonPeg und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche ViraferonPeg.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

Re-Therapie mit ViraferonPeg/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie
In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56 %ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenem Ansprechen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und ViraferonPeg 60 µg/m^2 einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ViraferonPeg ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von ViraferonPeg ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. ViraferonPeg hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48-72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere ViraferonPeg Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von ViraferonPeg zu haben.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von ViraferonPeg (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von ViraferonPeg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einmalapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von ViraferonPeg für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit ViraferonPeg engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von ViraferonPeg bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Pädiatrische Patienten
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ViraferonPeg und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m^2/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 %-CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

Übergang in die Samenflüssigkeit
Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ViraferonPeg
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit ViraferonPeg wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. ViraferonPeg wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). ViraferonPeg zeigte kein genotoxisches Potential.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus ViraferonPeg durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von ViraferonPeg auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreifung und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebetol falls ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:
- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;
- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der ViraferonPeg-Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten

Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 120 Mikrogramm/0,5 ml.

ViraferonPeg wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/132/043
EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet. Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes, rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden (siehe Abschnitt 5.1).
*rDNA technologisch hergestellt aus *E. coli* Zellen mittels eines gentechnologisch veränderten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Fertigpen ViraferonPeg enthält 40 mg Sucrose in 0,5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

Weißes Pulver.
Klares und farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie)
ViraferonPeg ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie ViraferonPeg in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie)
ViraferonPeg ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine

Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser -siehe Abschnitt 5.1).

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich ViraferonPeg, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Kinder und Jugendliche (Duale Therapie)
ViraferonPeg ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
ViraferonPeg ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Bei Erwachsenen hängt die verabreichte Dosis davon ab, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) oder als Monotherapie angewendet wird.

ViraferonPeg-Kombinationstherapie (Duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie)
Duale Therapie (ViraferonPeg mit Ribavirin): angezeigt bei allen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren.

3-fach-Kombinationstherapie (ViraferonPeg mit Ribavirin und Boceprevir): angezeigt bei allen Patienten mit Genotyp 1-CHC.

Erwachsene – Zu verabreichende Dosierung

ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg ViraferonPeg, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in **Tabelle 1** aufgeführt, der entsprechenden ViraferonPeg-Stärke zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Duale Therapie*

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg		Ribavirin Kapseln	
	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)	Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)	Tägliche Ribavirin Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Kapseln (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 morgens, 2 abends
b: 2 morgens, 3 abends
c: 3 morgens, 3 abends
d: 3 morgens, 4 abends
* Für detaillierte Angaben zur Dosierung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie beachten Sie bitte die Fachinformation zu Boceprevir.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Nicht-vorbehandelte Patienten
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen werden und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert ≥ 2 log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3:
  Es wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4:
  Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten (n=66) legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung - HCV/HIV-Co-Infektion
Duale Therapie: Die empfohlene Behandlungsdauer bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten im Rahmen einer dualen Therapie beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen.

Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei HCV/HIV-Co-Infektion - Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

Erwachsene - Dauer der Behandlung – Re-Therapie
3-fach-Kombinationstherapie: Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Duale Therapie: Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen - Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, im Rahmen einer dualen Therapie 48 Wochen lang therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Zu verabreichende Dosierung
Bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und jugendlichen Patienten wird die Dosierung von ViraferonPeg nach der Körperoberfläche und die von Ribavirin nach dem Körpergewicht berechnet. Die empfohlene Dosierung liegt bei 60 µg/m²/Woche ViraferonPeg subkutan in Kombination mit 15 mg/kg/Tag Ribavirin peroral auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends) verteilt.

Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) - Dauer der Behandlung
- Genotyp 1:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3:
  Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4:
  In der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

ViraferonPeg-Monotherapie – Erwachsene
Zu verabreichende Dosierung
In der Monotherapie beträgt das ViraferonPeg-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 µg/kg/Woche. Die niedrigste verfügbare Stärke von ViraferonPeg beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/ Woche eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in **Tabelle 2** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in **Tabelle 2** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken verwendet werden. Die ViraferonPeg-Monotherapie wurde bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten nicht untersucht.

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Körpergewicht (kg)	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**	**ViraferonPeg Stärke (µg/0,5 ml)**	**Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Genotyp, Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten (Monotherapie und Kombinationstherapie)
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der ViraferonPeg-Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie auf, muss die Dosierung von ViraferonPeg und/oder Ribavirin entsprechend abgeändert werden, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduktion von Boceprevir wird nicht empfohlen. Boceprevir darf nicht ohne gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg und Ribavirin eingesetzt werden. Da die Adhärenz von Bedeutung für das Ergebnis der Therapie sein kann, sollte sich die Dosis von ViraferonPeg und Ribavirin so nahe wie möglich an der empfohlenen Standarddosis orientieren. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**Nur die Ribavirin-Tagesdosis reduzieren (s. Anmerkung 1), wenn:**	**Nur die ViraferonPeg-Dosis reduzieren (s. Anmerkung 2), wenn:**	**Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:**
Hämoglobin	≥ 8,5 g/dl und < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht zutreffend	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	≥ 1,0 x 10^9/l und < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrophile Granulozyten	-	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l (Erwachsene) ≥ 50 x 10^9/l und < 70 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10^9/l (Erwachsene) < 50 x 10^9/l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (über > 4 Wochen)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Absetzen von Ribavirin, wenn CrCl <50 ml/min
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Amino-transferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Ribavirin-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten ist die ViraferonPeg-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Patienten unter ViraferonPeg-

Monotherapie: für eine Dosisreduktion den Abschnitt mit den Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie beachten.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten ist die Dosis von ViraferonPeg in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m^2/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m^2/Woche zu senken.

Bei Erwachsenen kann eine Dosisreduktion von ViraferonPeg entweder durch Reduzierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in **Tabelle 2b** gezeigt, erreicht werden. Eine Dosisreduktion von ViraferonPeg wird bei Kindern und Jugendlichen durch eine Abänderung der empfohlenen Dosierung in zwei Schritten erreicht, indem von der ursprünglichen Startdosis von 60 µg/m²/Woche auf 40 µg/m²/Woche und falls erforderlich, auf 20 µg/m²/Woche, reduziert wird.

Tabelle 2b ViraferonPeg-Dosisreduktion in zwei Schritten in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen

Erste ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 1 µg/kg				**Zweite ViraferonPeg-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg**			
Körper-gewicht (kg)	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**	**Körper-gewicht (kg)**	**ViraferonPeg-Stärke (µg/0,5ml)**	**Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)**	**Zu applizierendes ViraferonPeg- Volumen (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Richtlinien für die Dosisreduktion der ViraferonPeg Monotherapie bei Erwachsenen

Richtlinien zur Dosierungsänderung für erwachsene Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie erhalten, werden in **Tabelle 3a** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die ViraferonPeg-Monotherapie bei Erwachsenen auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	**ViraferonPeg auf die halbe Dosis reduzieren, wenn:**	**ViraferonPeg absetzen, wenn:**
Neutrophilenzahl	≥ 0,5 x 10^9/l und < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 25 x 10^9/l und < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens erreicht werden, wie in **Tabelle 3b** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,25 µg/kg) für die 0,5 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg-Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Bei erwachsenen Patienten, die eine ViraferonPeg Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in **Tabelle 3c** gezeigt wird.

Tabelle 3c Reduzierte ViraferonPeg Dosierung (0,5 µg/kg) für die 1,0 µg/kg Monotherapie bei Erwachsenen

Körpergewicht (kg)	ViraferonPeg Stärke (µg/0,5ml)	Zu applizierende ViraferonPeg Menge (µg)	Zu applizierendes Volumen an ViraferonPeg (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,2
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Minimum der Abgabemenge des Pens beträgt 0,2 ml.
* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden.
** Für Patienten > 120 kg sollte die ViraferonPeg-Dosis basierend auf dem individuellen Patientengewicht berechnet werden. Dies kann die Kombination verschiedener Wirkstärken und Volumina von ViraferonPeg erfordern.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Monotherapie
ViraferonPeg sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min), sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 25 % verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) sollte die Anfangsdosis von ViraferonPeg um 50 % verringert werden. Es sind keine Daten für die Anwendung von

ViraferonPeg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vorhanden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich Hämodialyse-Patienten, sollten engmaschig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte die Therapie mit ViraferonPeg abgebrochen werden.

Kombinationstherapie
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin). Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörungen
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der ViraferonPeg-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf ViraferonPeg bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von ViraferonPeg. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen von ViraferonPeg behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 3 Jahren kann ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden.

Art der Anwendung
ViraferonPeg ist als subkutane Injektion anzuwenden. Für besondere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6. Patienten können sich ViraferonPeg selbst injizieren, wenn ihr Arzt dies für angemessen hält und falls notwendig eine medizinische Betreuung mit eingeschlossen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, irgendein Interferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4);
- Schwere, schwächende Erkrankungen;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch konventionelle Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS);
- HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6.
- Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin.

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuch.

Kombinationstherapie
Beachten Sie auch die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationstherapie Patienten mit chronischer Hepatitis C verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer ViraferonPeg-Behandlung auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen die Behandlung mit ViraferonPeg abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen

Falls die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Erkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Erkrankung gewährleistet ist.

- Die Anwendung von ViraferonPeg bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Kindern und Jugendlichen, welche mit Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde während der Behandlung und der 6-monatigen Nachbeobachtungsdauer öfter über Suizidgedanken und -versuche berichtet als bei erwachsenen Patienten (2,4 % vs. 1 %). Wie bei erwachsenen Patienten, wurden bei Kindern und Jugendlichen auch andere psychiatrische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, emotionale Labilität und Schläfrigkeit beobachtet.

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche)

Während der Therapie über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme von mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve zu Körpergrößen und Alter (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.

- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife festgestellt werden.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikationen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

In den ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit ViraferonPeg auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System
Wie bei Interferon alfa-2b müssen erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine ViraferonPeg-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der ViraferonPeg-Therapie zwingen. Es gibt keine Daten bei Kindern oder Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Anamnese.

Leberversagen
Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch ViraferonPeg erhöht. Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit ViraferonPeg bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Pyrexie
Während Pyrexie, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation
Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine ViraferonPeg-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen
Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung
Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Schilddrüsenveränderungen und Abschnitt 4.8).
Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörsystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen am Auge
In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Retina-Exsudate, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der ViraferonPeg-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der ViraferonPeg-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen
Gelegentlich kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Annähernd 21 % der Kinder, die mit ViraferonPeg/Ribavirin Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 2 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer ViraferonPeg-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Der TSH-Spiegel ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit ViraferonPeg unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

Metabolische Störungen
Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn ViraferonPeg und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Baselinefaktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Abnormalitäten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin Behandlung und HAART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Abnormalitäten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV-monoinfizierten Patienten. Obwohl die Mehrheit davon mit einer Dosisreduktion behandelt werden konnte, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Kombination mit Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/µl haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N=25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust von Zähnen führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die ViraferonPeg und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von ViraferonPeg und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Empfänger von Organtransplantationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ViraferonPeg allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurden für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige
Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von ViraferonPeg bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests
Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der ViraferonPeg-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$
- Neutrophilenzahl $\geq 1.500/mm^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wie klinisch indiziert. Während der Behandlung ist regelmäßig die HCV-RNA zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeit-Erhaltungstherapie
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Peginterferon alfa-2b in einer niedrigen Dosis (0,5 µg/kg/Woche) im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie (über eine mittlere Dauer von 2,5 Jahren) zur Prävention der Krankheitsprogression bei Non-Respondern mit kompensierter Zirrhose nicht wirksam ist. Es wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen Ereignisses (Leberdekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Tod und/oder Lebertransplantation) im Vergleich zur Nicht-Anwendung beobachtet. ViraferonPeg ist daher im Rahmen einer Langzeit-Erhaltungstherapie als Monotherapie nicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ViraferonPeg
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Telbivudin
Eine klinische Studie, in der die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal pro Woche subkutan untersucht wurde, weist darauf hin, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von ViraferonPeg mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Methadon
Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die begleitend eine Methadon-Erhaltungstherapie erhielten und nicht mit Peginterferon alfa-2b vorbehandelt waren, führte die subkutane Gabe von 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich über 4 Wochen zu einem Anstieg der AUC von *R*-Methadon um etwa 15 % (95% KI für das geschätzte AUC-Verhältnis 103 – 128 %). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht bekannt, trotzdem sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome eines verstärkten sedativen Effekts sowie einer Atemdepression hin überwacht werden.

Besonders bei Patienten unter hohen Methadondosen sollte das Risiko einer Verlängerung der QTc-Zeit in Betracht gezogen werden

Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

In drei klinisch-pharmakologischen Mehrfachdosisstudien wurde die mögliche Wechselwirkung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Substraten von Stoffwechselenzymen untersucht. In diesen Studien wurde die Wirkung von Behandlungen mit Mehrfachdosisregimen mit Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) bei Hepatitis-C-Patienten (1,5 µg/Woche) und gesunden Probanden (1 µg/Woche oder 3 µg/Woche) untersucht (**Tabelle 4**). Zwischen Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) und Tolbutamid, Midazolam oder Dapson wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet; daher ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die über CYP2C9, CYP3A4 und N-Acetyltransferase verstoffwechselt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Peginterferon alfa-2b (ViraferonPeg) mit Koffein oder Desipramin führte zu einer moderaten Erhöhung der Plasmaspiegel von Koffein und Desipramin. Erhalten Patienten ViraferonPeg zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP1A2 oder CYP2D6 verstoffwechselt werden, wird die verringerte Cytochrom P450-Aktivität vermutlich keine klinische Auswirkung haben, außer bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischen Breite (**Tabelle 5**).

Tabelle 4 Wirkung von Peginterferon alfa-2b auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	**Dosis Peginterferon alfa-2b**	**Studienpopulation**	**Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)**	
			AUC (90% KI)	**C_{max} (90% KI)**
Koffein (CYP1A2-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamid (CYP2C9-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	entfällt
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Dextromethorphan-hydrobromid (CYP2D6- und CYP3A-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	entfällt
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	entfällt
Desipramin (CYP2D6-Substrat)	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (CYP3A4-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Gesunde Probanden (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 µg/kg/Woche (2 Wochen)	Gesunde Probanden (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Gleichzeitig angewendeter Arzneistoff	Dosis Peginterferon alfa-2b	Studienpopulation	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (Verhältnis mit/ohne Peginterferon alfa-2b)	
			AUC (90% KI)	C_{max} (90% KI)
Dapson (N-Acetyltransferase-Substrat)	1,5 µg/kg/Woche (4 Wochen)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

errechnet aus Daten von 48-Stunden-Sammelurin
errechnet aus Daten von 24-Stunden-Sammelurin

Tabelle 5 Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung (ViraferonPeg sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneistoffen nur mit Vorsicht verabreicht werden)

Arzneistoff	Zeichen, Symptome und Behandlung	Mechanismus und Risikofaktoren
Theophyllin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Theophyllin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Theophyllin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Theophyllin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP1A2 gehemmt.
Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung mit ViraferonPeg kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Thioridazin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thioridazin mit ViraferonPeg wird Vorsicht empfohlen und die Packungsbeilage von Thioridazin sollte beachtet werden.	Die Verstoffwechslung von Thioridazin wird durch die inhibitorische Wirkung von ViraferonPeg auf CYP2D6 gehemmt.
Theophyllin, Phenazon, Warfarin	Es wurde über einen Anstieg der Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe berichtet, wenn diese in Kombination mit anderen Interferon-Präparaten angewendet wurden. Daher ist hier Vorsicht geboten.	Die hepatische Verstoffwechslung anderer Arzneimittel kann gehemmt werden.
Zidovudin	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann der knochenmarksuppressive Effekt zunehmen und es kann zu einer verstärkten Reduktion der Zahl der Blutzellen, etwa der Leukozyten kommen.	Zwar ist der Wirkmechanismus unbekannt, es wird aber angenommen, dass beide Substanzen knochenmarksuppressiv wirken.
Immunsuppressive Therapie	Bei Kombination mit anderen Interferon-Präparaten kann die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantatempfängern (Niere, Knochenmark etc.) abnehmen.	Vermutet wird die Induktion einer Transplantatabstoßung.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen ViraferonPeg und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

HCV/HIV-Co-Infektion

Nukleosid-Analoga
Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer durch Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
ViraferonPeg darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung anwenden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformation zu Ribavirin).

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. ViraferonPeg wird diese Wirkung wahrscheinlich ebenfalls haben.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. ViraferonPeg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Kombinationstherapie mit Ribavirin
Ribavirin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist eine Ribavirin-Behandlung bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

Fertilität
Zu möglichen Auswirkungen einer ViraferonPeg-Behandlung auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit ViraferonPeg Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir

Duale Therapie und Monotherapie
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei Erwachsenen berichtet wurde und die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer auftraten, waren Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen, über die bei mehr als 25 % der Studienteilnehmer berichtet wurde, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit, Anämie, Pyrexie, Myalgie, Asthenie, Schmerzen, Alopezie, Anorexie, Gewichtsabnahme, Depression, Hautausschlag und Reizbarkeit. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist von schwachem bis mäßigem Schweregrad und kontrollierbar ohne Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Müdigkeit, Alopezie, Pruritus, Übelkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit treten mit merklich geringerer Häufigkeit auf bei Patienten unter ViraferonPeg-Monotherapie, als bei Patienten unter Kombinationstherapie (siehe **Tabelle 6**).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Über die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen oder während Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, einschließlich ViraferonPeg Monotherapie oder ViraferonPeg/Ribavirin, berichtet. Diese Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen oder aus Beobachtungen nach Markteinführung bei Patienten, die mit Peginterferon alfa-2b, einschließlich ViraferonPeg-Monotherapie oder ViraferonPeg + Ribavirin, behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion*, Pharyngitis*
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose
Nicht bekannt:	Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Hyperurikämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie
Selten:	Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angststörung*, emotionale Labilität*, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schlaflosigkeit
Häufig:	Aggression, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderungen, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörung, verminderte Libido, Apathie, abnorme Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Psychose, Halluzination, Panikattacke
Selten:	Bipolare Störungen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Verwirrtheit, Neuralgie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Krampfanfall
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Tränenstörung, Schmerzen am Auge, trockenes Auge
Gelegentlich:	Retina-Exsudate
Selten:	Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeldeinschränkungen, retinale Hämorrhagie, Retinopathie, Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene, Optikusneuritis, Papillenödem, Makulaödem
Nicht bekannt:	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Häufig:	Vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Gelegentlich:	Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmie, Perikarditis
Sehr selten:	Kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flush
Selten:	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Dysphonie, Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen
Sehr selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen*, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit*
Häufig:	Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundulzera, Glossodynie, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Flatulenz, Hämorrhoiden, Cheilitis, Blähbauch, Gingivitis, Glossitis, Störung an den Zähnen
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Kolitis
Sehr selten:	Ulzerative Kolitis
Nicht bekannt:	Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*
Häufig:	Psoriasis, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Dermatitis, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, abnormale Haarstruktur, Störung an den Nägeln
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-Skelett-Schmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, rheumatoide Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Abnorme Miktionshäufigkeit, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Amenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Störung an den Eierstöcken, Vaginalstörung, sexuelle Dysfunktion, Prostatitis, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle*, Entzündung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Schmerz
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen an der Injektionsstelle, Malaise, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Unwohlsein, Durst
Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust

*Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥1/100 bis < 1/10) in klinischen Studien bei Patienten, die mit ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden.
#Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Die meisten Fälle von Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidgedanken und Suizidversuche ein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss einer Netzhautarterie- oder -vene, Retina-Exsudate, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit alfa Interferonen wurde über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Erkrankungen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).

HCV/HIV-co-infizierte Patienten
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die nicht bei mono-infizierten Patienten berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %),

erhöhte Milchsäure-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Mitochondriale Toxizität
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven Patienten berichtet, die eine Behandlung mit NRTIs zusammen mit Ribavirin bei HCV-Co-Infektion erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten
Obwohl durch hämatologische Toxizität Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten auftraten, konnte die Mehrheit durch Dosisanpassungen bewältigt werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Abweichungen von der Norm wurde häufiger bei Patienten berichtet, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten im Vergleich zu Patienten, die Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm^3 beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten
Die Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie. Die Anwendung von ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Follow-up-Phase. Nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N = 25) sind für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen von ViraferonPeg und Ribavirin zu kennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit ViraferonPeg und Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48

Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Perzentilenkurve für Größe und Alter um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme mehr als 15 Perzentilen in der Perzentilenkurve für Größe und Alter nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Perzentilenkurve für Größe und Gewicht nach 5 Jahren von mehr als 30 Perzentilen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für Gewicht und Alter vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung betrug die Abnahme in der Perzentilenkurve für BMI und Alter 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in tabellarischer Form
Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten unter der Behandlung mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin beobachtet. Diese Reaktionen sind in **Tabelle 7** nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)) gelistet.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen, die sehr häufig, häufig und gelegentlich aus der klinischen Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, berichtet wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Pilzinfektion, Influenza, orale Herpesinfektion, Otitis media, Streptokokken-Pharyngitis, Nasopharyngitis, Sinusitis
Gelegentlich:	Pneumonie, Ascariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Cellulitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Leukopenie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Selbstmordgedanken[§], Selbstmordversuch[§], Depression, aggressives Verhalten, Neigung zu Affekthandlungen, Zorn, Agitiertheit, Angst, Stimmungsveränderungen, Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Verhaltensstörung, depressive Stimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Geschmacksstörung, Synkope, Aufmerksamkeitsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen am Auge
Gelegentlich:	Hämorrhagie der Bindehaut, Augenjucken, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush
Gelegentlich:	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Epistaxis, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Keuchende Atmung, Nasenbeschwerden, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Diarrhoe, aphthöse Stomatitis, Cheilose, Mundulzera, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Dyspepsie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit
Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Erythem
Gelegentlich:	Photosensibilitätsreaktion, makulopapulöses Exanthem, Hautabschuppung, Pigmentierungsstörung, atopische Dermatitis, Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie
Häufig:	Muskel-/Skelettschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

Gelegentlich:	Bei weibl. Pat.: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erythem an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Pyrexie, Rigor, grippeartige Symptome, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Trockenheit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Schmerzen / Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des TSH-Wertes im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung und Vergiftung	
Gelegentlich:	Kontusion

[§]Klasseneffekt für Interferon-alfa enthaltende Produkte – berichtet unter Standard-Interferon-Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten; berichtet unter ViraferonPeg bei Erwachsenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die in der klinischen Studie mit ViraferonPeg/Ribavirin aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Dosierungen berichtet, die dem 10,5fachen der beabsichtigten Dosierung entsprachen. Die höchste Tagesdosis, über die berichtet wurde, waren 1.200 µg an einem Tag. Im Allgemeinen entsprechen die Nebenwirkungen, über die bei Fällen von Überdosierung von ViraferonPeg berichtet wurde, dem für ViraferonPeg bekannten Nebenwirkungsprofil. Jedoch kann der Schweregrad erhöht sein. Standardmethoden zur Erhöhung der Elimination des Arzneimittels, wie z.B. eine Dialyse, haben sich als nicht brauchbar gezeigt. Es existiert kein spezifisches Antidot für ViraferonPeg. Daher werden im Fall einer Überdosierung eine symptomatische Behandlung sowie eine enge Überwachung des Patienten empfohlen. Sofern verfügbar, wird den verordnenden Ärzten empfohlen, Kontakt mit einer Giftnotrufzentrale aufzunehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulantien, Interferone, ATC-Code: L03AB10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Wirkmechanismus
Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von ViraferonPeg auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

Pharmakodynamik
Die Pharmakodynamik von ViraferonPeg wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen wie z.B. Serumneopterin und 2‘5‘-Oligoadenylatsynthetase (2‘5‘-OAS) sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit ViraferonPeg behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von ViraferonPeg zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierte mit der ViraferonPeg-Dosis.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – Erwachsene
3-fach-Kombinationstherapie mit ViraferonPeg, Ribavirin und Boceprevir:
Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

Monotherapie mit ViraferonPeg und duale Therapie mit ViraferonPeg und Ribavirin
Naive Patienten
Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der ViraferonPeg-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT-Serum-Spiegel.

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit ViraferonPeg (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten

Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass ViraferonPeg gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war (**Tabelle 8**).

In der ViraferonPeg-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin (**Tabelle 8**), insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten (**Tabelle 9**). Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit ViraferonPeg oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 9**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	ViraferonPeg-Monotherapie				**ViraferonPeg + Ribavirin**		
Behandlungsregime	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0,001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0,0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 9 Langzeitansprechen bei ViraferonPeg + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	**Alle**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	**Alle**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1	Alle	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1	Alle	30 %	27 %	29 %
> 600.000 I.E./ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	**Alle**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

In der ViraferonPeg-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an ViraferonPeg als durch 1,0 Mikrogramm/kg ViraferonPeg einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate ViraferonPeg 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 10**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Tabelle 10 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen detektierbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n=49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n=48).
Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei ViraferonPeg/Ribavirin-Regimen [ViraferonPeg 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 behandlungs-naiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + Ribavirin	ViraferonPeg 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)
Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer < 2 $\log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrate im Vergleich zur ViraferonPeg 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von ViraferonPeg 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen – Naive Patienten
Virologisches Ansprechen in Woche 12 ist definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit ViraferonPeg 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			**Positiv**		
	Kein Ansprechen in der Behandlungs-woche	Kein anhaltendes Anspre-chen	Negativer Vorhersage-wert	Ansprechen in der Behandlungs-woche	Anhalten-des Anspre-chen	Positiver Vorhersage-wert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** **(n=950)**						
HCV-RNA-negativ	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1-log Abnahme der Viruslast	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
In Woche 12** **(n=915)**						
HCV-RNA-negativ	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57 %** (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 **(n= 215)**						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

***Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

[†] Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 $\log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 $\log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der ViraferonPeg-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 13** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder ViraferonPeg (100 oder 150 µg /Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	ViraferonPeg (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW) +Ribavirin (800-1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche ViraferonPeg und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche ViraferonPeg.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen: Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. In Bezug auf die Aktivität zeigte ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Keine Verbesserung wurde in dieser Studie bei der Fibrose beobachtet. Die Steatose war signifikant verbessert bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren.

Re-Therapie mit ViraferonPeg/Ribavirin bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie
In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alfa Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg ViraferonPeg subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 14***)*.

Tabelle 14 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV–RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12wöchigen Therapiephase.
Plasma-HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.
*Die Intent-to-treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt hatten annähernd 36 % (821/2.286) der Patienten nicht nachweisbare Plasma HCV-RNA-Spiegel in Behandlungswoche 12 (Detektionsgrenze im Testsystem 125 I.E./ml). In dieser Untergruppe gab es eine 56 %ige (463/823) anhaltende virologische Ansprechrate (SVR). Bei Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon oder pegyliertem Interferon, die unter der erneuten Behandlung in Woche 12 HCV-RNA negativ waren, betrugen die anhaltenden Ansprechraten (SVR) 59 % bzw. 50 %. Von 480 Patienten mit einem Abfall der Viruslast von mehr als 2 log Stufen, jedoch nachweisbarem Virus in Woche 12, setzten insgesamt 188 Patienten die Therapie fort. Bei diesen Patienten betrug die SVR 12 %.

Bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin war es weniger wahrscheinlich, in Woche 12 ein Ansprechen auf eine Re-Therapie zu erreichen als bei Non-Respondern auf eine vorangegangene Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon alfa/Ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Wenn jedoch ein Ansprechen in Woche 12 erreicht wurde, bestand nur ein geringer Unterschied in der SVR, unabhängig von der vorangegangenen Therapie oder vorangegangenem Ansprechen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene
Eine große Langzeit-Follow-Up-Studie schloss 567 Patienten ein, die in einer vorhergehenden Studie mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studie war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 327 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet und nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen zeigten im Laufe der Studie einen Rückfall.
Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 99 % (95 % CI: 98-100 %). Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit ViraferonPeg (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und ViraferonPeg 60 µg/m^2 einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit ViraferonPeg und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 15** zusammengefasst.

Tabelle 15 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107

	24 Wochen	**48 Wochen**
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Insgesamt 94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung des Anhaltens des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer kontinierlichen viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.
Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keiner der pädiatrischen Patienten mit SVR erlitt einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ViraferonPeg ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes“) Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von ViraferonPeg ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. ViraferonPeg hat die Fähigkeit zu freiem Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48-72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

ViraferonPeg C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere ViraferonPeg Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/h/kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von ViraferonPeg zu haben.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von ViraferonPeg zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Nach der mehrfachen Applikation von ViraferonPeg (einmal wöchentlich 1,0 µg/kg subkutan über vier Wochen verabreicht) ist die Clearance von ViraferonPeg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) im Durchschnitt um 17 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) im Durchschnitt um 44 % verringert. Die Clearance war, basierend auf Daten einer Einmalapplikation, ähnlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert wurden, und bei dialysepflichtigen Patienten. Die Dosis von ViraferonPeg für eine Monotherapie sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin behandelt werden (duale Therapie oder 3-fach-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Interferon wird empfohlen, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit ViraferonPeg engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von ViraferonPeg bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von ViraferonPeg in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der ViraferonPeg-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Pädiatrische Patienten
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ViraferonPeg und Ribavirin (Kapseln oder Lösung zum Einnehmen) nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die ViraferonPeg in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m^2/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 %-CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten.

Interferon neutralisierende Faktoren
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die ViraferonPeg in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an

neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die ViraferonPeg in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

Übergang in die Samenflüssigkeit
Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ViraferonPeg
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit ViraferonPeg wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. ViraferonPeg wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch von Versuchstieren oder Menschen übergehen (siehe auch Abschnitt 4.6 für wichtige Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen). ViraferonPeg zeigte kein genotoxisches Potential.

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus ViraferonPeg durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

ViraferonPeg und Ribavirin
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte ViraferonPeg keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

Es wurden keine Studien an Jungtieren durchgeführt, um die Wirkungen der Therapie von ViraferonPeg auf das Wachstum, Entwicklung, Geschlechtsreifung und Verhalten zu untersuchen. Präklinische Toxizitätsstudien an neugeborenen Ratten zeigten nach Verabreichung von Ribavirin eine geringfügige, dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Rebetol falls ViraferonPeg in Kombination mit Ribavirin angewendet wird).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Sucrose
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Zubereitung
3 Jahre.

Nach der Zubereitung
Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2°C-8°C gezeigt.
Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C-8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einer Zwei-Kammer-Patrone aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Patronenampulle ist an der einen Seite mit einem, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenschnappdeckel versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

ViraferonPeg wird wie folgt angeboten:
- 1 Fertigpen (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;
- 4 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens (CLEARCLICK) mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln („Aufsatznadeln“)
  24 Reinigungstupfer;

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der ViraferonPeg-Fertigpen ist vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank zu entnehmen, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25°C) annehmen kann.

Jeder Fertigpen (CLEARCLICK) wird mit dem in der Zwei-Kammer-Patrone enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von ViraferonPeg zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Fertigpen einen Überschuss an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten

Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 150 Mikrogramm/0,5 ml.

ViraferonPeg wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Nadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell zu prüfen. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen sowie etwaige nicht verwendete Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch..

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risikoverhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 50 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b und enthält 50 Mikrogramm/0,5 ml an Peginterferon alfa-2b, wenn die Herstellung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
50 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/001 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/002 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/003 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/004 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/005 (6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/026 (12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 50 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg 50 Mikrogramm – Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 80 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 80 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b und enthält 80 Mikrogramm/0,5 ml an Peginterferon alfa-2b, wenn die Herstellung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
80 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/006 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/007 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/008 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/009 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/010 (6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/027 (12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 80 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg 80 Mikrogramm – Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

80 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 100 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 100 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b und enthält 100 Mikrogramm/0,5 ml an Peginterferon alfa-2b, wenn die Herstellung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
100 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/011 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/012 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/013 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/014 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/015 (6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/028 (12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 100 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg 100 Mikrogramm – Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 120 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 120 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b und enthält 120 Mikrogramm/0,5 ml an Peginterferon alfa-2b, wenn die Herstellung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
120 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/016 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/017 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/018 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/019 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/020 (6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/029 (12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 120 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg 120 Mikrogramm – Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

120 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 150 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 150 Mikrogramm an Peginterferon alfa-2b und enthält 150 Mikrogramm/0,5 ml an Peginterferon alfa-2b, wenn die Herstellung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Eine Ampulle mit Lösungsmittel enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel
1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer
6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel
12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
150 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/021 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/022 (1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Ampulle mit Lösungsmittel, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/023 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/024 (4 Durchstechflaschen mit Pulver, 4 Ampullen mit Lösungsmittel, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/025 (6 Durchstechflaschen mit Pulver, 6 Ampullen mit Lösungsmittel)
EU/1/00/132/030 (12 Durchstechflaschen mit Pulver, 12 Ampullen mit Lösungsmittel, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 150 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg 150 Mikrogramm – Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ViraferonPeg – Ampulle mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für ViraferonPeg
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,7 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, um 50 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b zu liefern, wenn die Zubereitung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Pen (CLEARCLICK), 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer
4 Pens (CLEARCLICK), 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer
12 Pens (CLEARCLICK), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
50 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Verabreichung der Dosis den Pen in einem geeigneten Behälter entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/031 (1 Pen, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/032 (4 Pens, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/034 (12 Pens, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 50 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen-Etikett - ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Injektion
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pen (CLEARCLICK)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, um 80 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b zu liefern, wenn die Zubereitung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Pen (CLEARCLICK), 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer
4 Pens (CLEARCLICK), 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer
12 Pens (CLEARCLICK), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
80 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Verabreichung der Dosis den Pen in einem geeigneten Behälter entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/035 (1 Pen, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/036 (4 Pens, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/038 (12 Pens, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 80 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen-Etikett - ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Injektion
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

80 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pen (CLEARCLICK)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, um 100 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b zu liefern, wenn die Zubereitung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Pen (CLEARCLICK), 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer
4 Pens (CLEARCLICK), 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer
12 Pens (CLEARCLICK), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
100 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Verabreichung der Dosis den Pen in einem geeigneten Behälter entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/039 (1 Pen, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/040 (4 Pens, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/042 (12 Pens, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 100 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen-Etikett - ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Injektion
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pen (CLEARCLICK)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, um 120 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b zu liefern, wenn die Zubereitung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Pen (CLEARCLICK), 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer
4 Pens (CLEARCLICK), 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer
12 Pens (CLEARCLICK), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
120 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Verabreichung der Dosis den Pen in einem geeigneten Behälter entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/043 (1 Pen, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/044 (4 Pens, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/046 (12 Pens, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 120 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen-Etikett - ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Injektion
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

120 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pen (CLEARCLICK)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Fertigpen enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, um 150 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b zu liefern, wenn die Zubereitung wie vorgeschrieben erfolgt.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Pen (CLEARCLICK), 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer
4 Pens (CLEARCLICK), 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer
12 Pens (CLEARCLICK), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
150 Mikrogramm/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwenden Sie die zubereitete Lösung nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt wurde.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach Verabreichung der Dosis den Pen in einem geeigneten Behälter entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/132/047 (1 Pen, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/048 (4 Pens, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer)
EU/1/00/132/050 (12 Pens, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ViraferonPeg 150 mcg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen-Etikett - ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Injektion
Peginterferon alfa-2b
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mcg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pen (CLEARCLICK)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

– **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Injektionsnadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren“)**.

Das Wasser für Injektionszwecke und das ViraferonPeg-Pulver werden in getrennten Ampullen geliefert. Stellen Sie die Dosis durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver kurz bevor Sie sie anwenden möchten her, und wenden Sie sie umgehend an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie Lösung, die nach der Selbstinjektion in der Durchstechflasche verbleibt. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel,
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,

- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,
- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
  - Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver hergestellt haben) sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn sie verfärbt ist oder Partikel vorliegen. ViraferonPeg-Durchstechflaschen sind nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jede Durchstechflasche enthält 50 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 50 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.
  Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas enthalten und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glasampulle abgefüllt.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;

- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren

Ihr Arzt/Ihre Ärztin oder sein/ihr/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion dieses Arzneimittels vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben. Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt.

Vorbereitung
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:
- Eine Durchstechflasche ViraferonPeg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel, um die ViraferonPeg-Injektion zuzubereiten;
- Eine 1 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der ViraferonPeg-Durchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von ViraferonPeg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Vor dem Auflösen kann dieses Arzneimittel entweder als weißer, tablettenförmiger Festkörper (unversehrt oder in Bruchstücken) oder als weißes Pulver vorliegen.
Wird die gesamte Menge an Lösungsmittel mit der gesamten Menge an ViraferonPeg-Pulver gemischt, so hat die Lösung die korrekte Konzentration, um Ihre Dosis abzumessen (d.h. die auf den Packmitteln erwähnte Menge ist in 0,5 ml enthalten).
Eine geringe Menge geht während der Herstellung dieses Arzneimittels zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten.

- Entfernen Sie den Schnappdeckel von der ViraferonPeg-Durchstechflasche.
- Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, an der Sie die Dosis injizieren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung, **berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze**.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
- Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet.
- Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab.
- Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.
- Dann durchstechen Sie mit der Nadel die Gummioberfläche der ViraferonPeg-Durchstechflasche. Platzieren Sie vorsichtig die Nadelspitze gegen die Glaswand der Durchstechflasche ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
- Spritzen Sie das Lösungsmittel **LANGSAM** hinein, indem Sie den Flüssigkeitsstrahl auf die Glaswand der Durchstechflasche richten. Zielen Sie mit dem Flüssigkeitsstrahl weder direkt auf den weißen Festkörper oder das Pulver, noch injizieren Sie die Flüssigkeit schnell, da dies eine größere Menge an Blasen hervorruft. Die Lösung kann für wenige Minuten trüb oder blasig erscheinen. Dies ist normal und kein Grund zur Beunruhigung.
- Um den gesamten Inhalt zu lösen, schwenken Sie die ViraferonPeg-Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Nadel mit der aufgesetzten Spritze in der Durchstechflasche belassen.

- **Nicht schütteln**, sondern drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche kopfüber nach unten, bis jegliches Pulver an der Oberseite der Durchstechflasche gelöst ist.
- Der gesamte Inhalt sollte jetzt vollständig aufgelöst sein.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche aufrecht hin, so dass in der Lösung vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen können. Hat sich die Lösung geklärt und sind alle Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen, sollten Sie eine klare Lösung mit einem kleinen Kranz an winzigen Bläschen an der Oberfläche haben. Wenden Sie die Lösung sofort an. Kann die Lösung nicht sofort angewendet werden, so kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Abmessen der ViraferonPeg-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für die Injektion
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten ViraferonPeg-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um etwas mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist. Entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie nun die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell die hergestellte Lösung: wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen (Veränderung der ursprünglichen Farbe der Lösung) oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel. Dies sind Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein) und Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion erfolgen soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte. Nachdem die Nadel liegt, nehmen Sie die Hand, die Sie zum Einstechen in die Haut benutzt haben, weg und verwenden sie nun dazu, den Spritzenschaft zu halten. Ziehen Sie den Kolben sehr leicht mit einer Hand zurück. Kommt Blut in die Spritze, so haben Sie ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie dann nicht an dieser Stelle; entfernen Sie die Nadel und wiederholen Sie das Vorgehen. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Gebrauchsinformaton: Information für Anwender

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
– andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
– sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

– **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Injektionsnadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren“)**.

Das Wasser für Injektionszwecke und das ViraferonPeg-Pulver werden in getrennten Ampullen geliefert. Stellen Sie die Dosis durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver kurz bevor Sie sie anwenden möchten her, und wenden Sie sie umgehend an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie Lösung, die nach der Selbstinjektion in der Durchstechflasche verbleibt. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,

- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,
- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver hergestellt haben) sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn sie verfärbt ist oder Partikel vorliegen. ViraferonPeg-Durchstechflaschen sind nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jede Durchstechflasche enthält 80 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 80 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.
  Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas enthalten und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glasampulle abgefüllt.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;

- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren

Ihr Arzt/Ihre Ärztin oder sein/ihr/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion dieses Arzneimittels vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben. Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt.

Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche ViraferonPeg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel, um die ViraferonPeg-Injektion zuzubereiten;
- Eine 1 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der ViraferonPeg-Durchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von ViraferonPeg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Vor dem Auflösen kann dieses Arzneimittel entweder als weißer, tablettenförmiger Festkörper (unversehrt oder in Bruchstücken) oder als weißes Pulver vorliegen.

Wird die gesamte Menge an Lösungsmittel mit der gesamten Menge an ViraferonPeg-Pulver gemischt, so hat die Lösung die korrekte Konzentration, um Ihre Dosis abzumessen (d.h. die auf den Packmitteln erwähnte Menge ist in 0,5 ml enthalten).

Eine geringe Menge geht während der Herstellung dieses Arzneimittels zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten.

- Entfernen Sie den Schnappdeckel von der ViraferonPeg-Durchstechflasche.
- Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, an der Sie die Dosis injizieren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung, **berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze**.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
- Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet.
- Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab.
- Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.
- Dann durchstechen Sie mit der Nadel die Gummioberfläche der ViraferonPeg-Durchstechflasche. Platzieren Sie vorsichtig die Nadelspitze gegen die Glaswand der Durchstechflasche ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
- Spritzen Sie das Lösungsmittel **LANGSAM** hinein, indem Sie den Flüssigkeitsstrahl auf die Glaswand der Durchstechflasche richten. Zielen Sie mit dem Flüssigkeitsstrahl weder direkt auf den weißen Festkörper oder das Pulver, noch injizieren Sie die Flüssigkeit schnell, da dies eine größere Menge an Blasen hervorruft. Die Lösung kann für wenige Minuten trüb oder blasig erscheinen. Dies ist normal und kein Grund zur Beunruhigung.
- Um den gesamten Inhalt zu lösen, schwenken Sie die ViraferonPeg-Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Nadel mit der aufgesetzten Spritze in der Durchstechflasche belassen.

- **Nicht schütteln**, sondern drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche kopfüber nach unten, bis jegliches Pulver an der Oberseite der Durchstechflasche gelöst ist.
- Der gesamte Inhalt sollte jetzt vollständig aufgelöst sein.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche aufrecht hin, so dass in der Lösung vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen können. Hat sich die Lösung geklärt und sind alle Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen, sollten Sie eine klare Lösung mit einem kleinen Kranz an winzigen Bläschen an der Oberfläche haben. Wenden Sie die Lösung sofort an. Kann die Lösung nicht sofort angewendet werden, so kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Abmessen der ViraferonPeg-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für die Injektion
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten ViraferonPeg-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um etwas mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist. Entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie nun die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell die hergestellte Lösung: wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen (Veränderung der ursprünglichen Farbe der Lösung) oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel. Dies sind Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein) und Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion erfolgen soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte. Nachdem die Nadel liegt, nehmen Sie die Hand, die Sie zum Einstechen in die Haut benutzt haben, weg und verwenden sie nun dazu, den Spritzenschaft zu halten. Ziehen Sie den Kolben sehr leicht mit einer Hand zurück. Kommt Blut in die Spritze, so haben Sie ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie dann nicht an dieser Stelle; entfernen Sie die Nadel und wiederholen Sie das Vorgehen. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
– andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
– sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

– **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Injektionsnadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren“)**.

Das Wasser für Injektionszwecke und das ViraferonPeg-Pulver werden in getrennten Ampullen geliefert. Stellen Sie die Dosis durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver kurz bevor Sie sie anwenden möchten her, und wenden Sie sie umgehend an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie Lösung, die nach der Selbstinjektion in der Durchstechflasche verbleibt. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,

- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,
- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver hergestellt haben) sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn sie verfärbt ist oder Partikel vorliegen. ViraferonPeg-Durchstechflaschen sind nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jede Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 100 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.
  Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas enthalten und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glasampulle abgefüllt.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;

- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren

Ihr Arzt/Ihre Ärztin oder sein/ihr/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion dieses Arzneimittels vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben. Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt.

Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche ViraferonPeg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel, um die ViraferonPeg-Injektion zuzubereiten;
- Eine 1 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der ViraferonPeg-Durchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von ViraferonPeg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Vor dem Auflösen kann dieses Arzneimittel entweder als weißer, tablettenförmiger Festkörper (unversehrt oder in Bruchstücken) oder als weißes Pulver vorliegen.

Wird die gesamte Menge an Lösungsmittel mit der gesamten Menge an ViraferonPeg-Pulver gemischt, so hat die Lösung die korrekte Konzentration, um Ihre Dosis abzumessen (d.h. die auf den Packmitteln erwähnte Menge ist in 0,5 ml enthalten).

Eine geringe Menge geht während der Herstellung dieses Arzneimittels zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten.

- Entfernen Sie den Schnappdeckel von der ViraferonPeg-Durchstechflasche.
- Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, an der Sie die Dosis injizieren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung, **berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze**.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
- Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet.
- Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab.
- Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.
- Dann durchstechen Sie mit der Nadel die Gummioberfläche der ViraferonPeg-Durchstechflasche. Platzieren Sie vorsichtig die Nadelspitze gegen die Glaswand der Durchstechflasche ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
- Spritzen Sie das Lösungsmittel **LANGSAM** hinein, indem Sie den Flüssigkeitsstrahl auf die Glaswand der Durchstechflasche richten. Zielen Sie mit dem Flüssigkeitsstrahl weder direkt auf den weißen Festkörper oder das Pulver, noch injizieren Sie die Flüssigkeit schnell, da dies eine größere Menge an Blasen hervorruft. Die Lösung kann für wenige Minuten trüb oder blasig erscheinen. Dies ist normal und kein Grund zur Beunruhigung.
- Um den gesamten Inhalt zu lösen, schwenken Sie die ViraferonPeg-Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Nadel mit der aufgesetzten Spritze in der Durchstechflasche belassen.

- **Nicht schütteln**, sondern drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche kopfüber nach unten, bis jegliches Pulver an der Oberseite der Durchstechflasche gelöst ist.
- Der gesamte Inhalt sollte jetzt vollständig aufgelöst sein.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche aufrecht hin, so dass in der Lösung vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen können. Hat sich die Lösung geklärt und sind alle Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen, sollten Sie eine klare Lösung mit einem kleinen Kranz an winzigen Bläschen an der Oberfläche haben. Wenden Sie die Lösung sofort an. Kann die Lösung nicht sofort angewendet werden, so kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Abmessen der ViraferonPeg-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für die Injektion
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten ViraferonPeg-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um etwas mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist. Entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie nun die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell die hergestellte Lösung: wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen (Veränderung der ursprünglichen Farbe der Lösung) oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel. Dies sind Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein) und Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion erfolgen soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte. Nachdem die Nadel liegt, nehmen Sie die Hand, die Sie zum Einstechen in die Haut benutzt haben, weg und verwenden sie nun dazu, den Spritzenschaft zu halten. Ziehen Sie den Kolben sehr leicht mit einer Hand zurück. Kommt Blut in die Spritze, so haben Sie ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie dann nicht an dieser Stelle; entfernen Sie die Nadel und wiederholen Sie das Vorgehen. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
– andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
– sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

– **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Injektionsnadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren“)**.

Das Wasser für Injektionszwecke und das ViraferonPeg-Pulver werden in getrennten Ampullen geliefert. Stellen Sie die Dosis durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver kurz bevor Sie sie anwenden möchten her, und wenden Sie sie umgehend an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie Lösung, die nach der Selbstinjektion in der Durchstechflasche verbleibt. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,

- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,
- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver hergestellt haben) sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn sie verfärbt ist oder Partikel vorliegen. ViraferonPeg-Durchstechflaschen sind nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jede Durchstechflasche enthält 120 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 120 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.
  Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas enthalten und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glasampulle abgefüllt.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;

- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren

Ihr Arzt/Ihre Ärztin oder sein/ihr/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion dieses Arzneimittels vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben. Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt.

Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche ViraferonPeg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel, um die ViraferonPeg-Injektion zuzubereiten;
- Eine 1 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der ViraferonPeg-Durchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von ViraferonPeg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Vor dem Auflösen kann dieses Arzneimittel entweder als weißer, tablettenförmiger Festkörper (unversehrt oder in Bruchstücken) oder als weißes Pulver vorliegen.

Wird die gesamte Menge an Lösungsmittel mit der gesamten Menge an ViraferonPeg-Pulver gemischt, so hat die Lösung die korrekte Konzentration, um Ihre Dosis abzumessen (d.h. die auf den Packmitteln erwähnte Menge ist in 0,5 ml enthalten).

Eine geringe Menge geht während der Herstellung dieses Arzneimittels zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten.

- Entfernen Sie den Schnappdeckel von der ViraferonPeg-Durchstechflasche.
- Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, an der Sie die Dosis injizieren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung, **berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze**.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
- Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet.
- Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab.
- Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.
- Dann durchstechen Sie mit der Nadel die Gummioberfläche der ViraferonPeg-Durchstechflasche. Platzieren Sie vorsichtig die Nadelspitze gegen die Glaswand der Durchstechflasche ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
- Spritzen Sie das Lösungsmittel **LANGSAM** hinein, indem Sie den Flüssigkeitsstrahl auf die Glaswand der Durchstechflasche richten. Zielen Sie mit dem Flüssigkeitsstrahl weder direkt auf den weißen Festkörper oder das Pulver, noch injizieren Sie die Flüssigkeit schnell, da dies eine größere Menge an Blasen hervorruft. Die Lösung kann für wenige Minuten trüb oder blasig erscheinen. Dies ist normal und kein Grund zur Beunruhigung.
- Um den gesamten Inhalt zu lösen, schwenken Sie die ViraferonPeg-Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Nadel mit der aufgesetzten Spritze in der Durchstechflasche belassen.

- **Nicht schütteln**, sondern drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche kopfüber nach unten, bis jegliches Pulver an der Oberseite der Durchstechflasche gelöst ist.
- Der gesamte Inhalt sollte jetzt vollständig aufgelöst sein.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche aufrecht hin, so dass in der Lösung vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen können. Hat sich die Lösung geklärt und sind alle Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen, sollten Sie eine klare Lösung mit einem kleinen Kranz an winzigen Bläschen an der Oberfläche haben. Wenden Sie die Lösung sofort an. Kann die Lösung nicht sofort angewendet werden, so kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Abmessen der ViraferonPeg-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für die Injektion
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten ViraferonPeg-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um etwas mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist. Entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie nun die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell die hergestellte Lösung: wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen (Veränderung der ursprünglichen Farbe der Lösung) oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel. Dies sind Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein) und Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion erfolgen soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte. Nachdem die Nadel liegt, nehmen Sie die Hand, die Sie zum Einstechen in die Haut benutzt haben, weg und verwenden sie nun dazu, den Spritzenschaft zu halten. Ziehen Sie den Kolben sehr leicht mit einer Hand zurück. Kommt Blut in die Spritze, so haben Sie ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie dann nicht an dieser Stelle; entfernen Sie die Nadel und wiederholen Sie das Vorgehen. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
– andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
– sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.

- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

– **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Injektionsnadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren“)**.

Das Wasser für Injektionszwecke und das ViraferonPeg-Pulver werden in getrennten Ampullen geliefert. Stellen Sie die Dosis durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver kurz bevor Sie sie anwenden möchten her, und wenden Sie sie umgehend an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie Lösung, die nach der Selbstinjektion in der Durchstechflasche verbleibt. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,

- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,
- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Zusetzen des Wassers für Injektionszwecke zum ViraferonPeg-Pulver hergestellt haben) sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn sie verfärbt ist oder Partikel vorliegen. ViraferonPeg-Durchstechflaschen sind nur zur Einmalanwendung vorgesehen. Etwaige nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jede Durchstechflasche enthält 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b auf Proteinbasis berechnet. Jede Durchstechflasche liefert 150 Mikrogramm/0,5 ml Peginterferon alfa-2b, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.
  Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das weiße Pulver ist in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas enthalten und das klare und farblose Lösungsmittel in einer 2 ml Glasampulle abgefüllt.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsspritze, 2 Injektionsnadeln und 1 Reinigungstupfer;
- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;

- 4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsspritzen, 8 Injektionsnadeln und 4 Reinigungstupfer;
- 6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 6 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung;
- 12 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsspritzen, 24 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wie Sie ViraferonPeg selbst injizieren

Ihr Arzt/Ihre Ärztin oder sein/ihr/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion dieses Arzneimittels vornehmen. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben. Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt.

Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche ViraferonPeg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;
- Eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel, um die ViraferonPeg-Injektion zuzubereiten;
- Eine 1 ml-Spritze;
- Eine lange Nadel (zum Beispiel 0,8 x 40 mm [21 Gauge 1,5 Inch]), die dazu verwendet wird, das Wasser für Injektionszwecke der ViraferonPeg-Durchstechflasche mit dem Pulver zuzusetzen;
- Eine kurze Nadel (zum Beispiel 0,3 x 13 mm [30 Gauge 0,5 Inch]) für die subkutane Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie gründlich Ihre Hände.

Zubereitung von ViraferonPeg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Vor dem Auflösen kann dieses Arzneimittel entweder als weißer, tablettenförmiger Festkörper (unversehrt oder in Bruchstücken) oder als weißes Pulver vorliegen.

Wird die gesamte Menge an Lösungsmittel mit der gesamten Menge an ViraferonPeg-Pulver gemischt, so hat die Lösung die korrekte Konzentration, um Ihre Dosis abzumessen (d.h. die auf den Packmitteln erwähnte Menge ist in 0,5 ml enthalten).

Eine geringe Menge geht während der Herstellung dieses Arzneimittels zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung an Lösungsmittel und ViraferonPeg-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an ViraferonPeg-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten.

- Entfernen Sie den Schnappdeckel von der ViraferonPeg-Durchstechflasche.
- Reinigen Sie die Gummioberfläche der Durchstechflasche mit einem Reinigungstupfer. Sie können den Tupfer aufbewahren, um die Hautstelle zu reinigen, an der Sie die Dosis injizieren.
- Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung, **berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze**.
- Nehmen Sie die lange Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.
- Entfernen Sie den Nadelschutz, ohne dabei die Nadel zu berühren und behalten Sie die Spritze mit der Nadel in Ihrer Hand.
- Klopfen Sie behutsam an das obere Ende der Ampulle mit dem Lösungsmittel, um zu gewährleisten, dass sich die gesamte Flüssigkeit im unteren Teil der Ampulle befindet.
- Brechen Sie den Hals der Ampulle mit dem Lösungsmittel ab.
- Führen Sie die Nadel in die Ampulle mit dem Lösungsmittel ein und entnehmen Sie die gesamte Menge an Lösungsmittel.
- Dann durchstechen Sie mit der Nadel die Gummioberfläche der ViraferonPeg-Durchstechflasche. Platzieren Sie vorsichtig die Nadelspitze gegen die Glaswand der Durchstechflasche ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.
- Spritzen Sie das Lösungsmittel **LANGSAM** hinein, indem Sie den Flüssigkeitsstrahl auf die Glaswand der Durchstechflasche richten. Zielen Sie mit dem Flüssigkeitsstrahl weder direkt auf den weißen Festkörper oder das Pulver, noch injizieren Sie die Flüssigkeit schnell, da dies eine größere Menge an Blasen hervorruft. Die Lösung kann für wenige Minuten trüb oder blasig erscheinen. Dies ist normal und kein Grund zur Beunruhigung.
- Um den gesamten Inhalt zu lösen, schwenken Sie die ViraferonPeg-Durchstechflasche mit leicht kreisenden Bewegungen, wobei Sie die Nadel mit der aufgesetzten Spritze in der Durchstechflasche belassen.

- **Nicht schütteln**, sondern drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche kopfüber nach unten, bis jegliches Pulver an der Oberseite der Durchstechflasche gelöst ist.
- Der gesamte Inhalt sollte jetzt vollständig aufgelöst sein.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche aufrecht hin, so dass in der Lösung vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen können. Hat sich die Lösung geklärt und sind alle Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufgestiegen, sollten Sie eine klare Lösung mit einem kleinen Kranz an winzigen Bläschen an der Oberfläche haben. Wenden Sie die Lösung sofort an. Kann die Lösung nicht sofort angewendet werden, so kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Abmessen der ViraferonPeg-Dosis aus dem zubereiteten Pulver für die Injektion
Drehen Sie mit einer Hand die Flasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der zubereiteten ViraferonPeg-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um etwas mehr als die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.
Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel in der Durchstechflasche nach oben gerichtet ist. Entfernen Sie die Spritze von der langen Nadel, wobei Sie die Nadel in der Durchstechflasche belassen und die Spitze der Spritze nicht berühren. Nehmen Sie nun die kurze Nadel und stecken Sie sie fest auf die Spitze der Spritze auf. Ziehen Sie den Nadelschutz von der Spritzennadel und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie den Nadelschutz wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25°C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung visuell die hergestellte Lösung: wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen (Veränderung der ursprünglichen Farbe der Lösung) oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

Injektion der Lösung
Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel. Dies sind Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein) und Bauch (außer Bauchnabel oder Leistengegend). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.
Wechseln Sie jedesmal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion erfolgen soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie den Nadelschutz. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte. Nachdem die Nadel liegt, nehmen Sie die Hand, die Sie zum Einstechen in die Haut benutzt haben, weg und verwenden sie nun dazu, den Spritzenschaft zu halten. Ziehen Sie den Kolben sehr leicht mit einer Hand zurück. Kommt Blut in die Spritze, so haben Sie ein Blutgefäß getroffen. Injizieren Sie dann nicht an dieser Stelle; entfernen Sie die Nadel und wiederholen Sie das Vorgehen. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.
Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.
Die Durchstechflasche, die Ampulle und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu verwerfen. Entsorgen Sie die Spritze und die Nadeln sicher in einem geschlossenen Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.
    - Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer

Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.

- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

- **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Nadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie der ViraferonPeg-Fertigpen anzuwenden ist“)**.

Stellen Sie die Dosis kurz bevor Sie sie anwenden möchten her und wenden Sie sie unmittelbar danach an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie den ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) mit etwaiger Restlösung, die in ihm nach der Selbstinjektion verblieben ist. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),
-

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,

- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Mischen des Pulvers und der Flüssigkeit in dem Fertigpen hergestellt haben) nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) sowie etwaige nicht verwendete darin enthaltene Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jeder Fertigpen enthält 50 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b berechnet auf einer Proteinbasis.
  Jeder Fertigpen enthält 50 Mikrogramm / 0,5 ml der Lösung, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen(CLEARCLICK).
Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich zusammen in einer Zwei-Kammer-Patrone, eingebaut in einen Fertigpen zur Einmalanwendung.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Fertigpen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  1 Nadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;;
- 4 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  4 Nadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  12 Nadeln
  24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

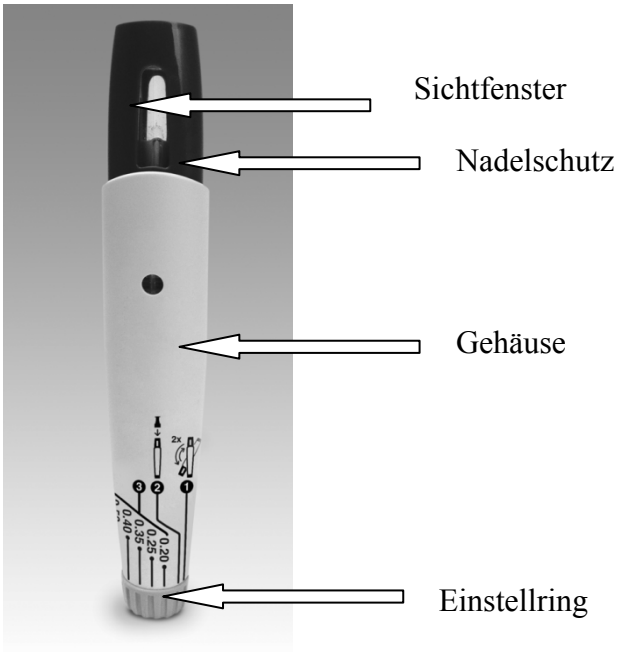
ANHANG ZUR GEBRAUCHSINFORMATION

Wie der ViraferonPeg Fertigpen anzuwenden ist
Die folgenden Hinweise erklären Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel mit dem vorgefüllten Fertigpen selbst verabreichen können. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig und befolgen Sie diese Schritt-für-Schritt. Ihr/e Arzt / Ärztin bzw. seine /ihre Assistentin werden Ihnen zeigen, wie die Anwendung durchzuführen ist. Wenden Sie das Arzneimittel erst an, wenn Ihnen die Anwendung klar ist. Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vorbereitung
- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Oberfläche wie beispielsweise einen Tisch.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank. Kontrollieren Sie das Datum, das auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ aufgedruckt ist, um sicherzustellen, dass das Verfallsdatum noch nicht erreicht ist. Falls das Verfallsdatum bereits überschritten wurde, dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Karton.
- Legen Sie den Fertigpen auf eine ebene, saubere Oberfläche und warten Sie bis dieser Raumtemperatur angenommen hat (aber nicht mehr als 25 C°). Dies kann bis zu 20 Minuten dauern.
- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser. Halten Sie den Arbeitsbereich, Ihre Hände und die Injektionsstelle sauber, um so das Infektionsrisiko zu verringern.

Folgende Teile, die in der Packung enthalten sind, werden benötigt:

- ein Fertigpen (CLEARCLICK)
- eine Nadel („Aufsatznadel“)
- zwei Alkoholtupfer



„Aufsatznadel“

- Halten Sie den Fertigpen aufrecht mit dem Einstellring nach unten.
- Stellen Sie den Einstellring auf 1 (siehe Abbildung 1). Beim Einrasten kann ein leises "Klickgeräusch" hörbar sein.

Abbildung 1

- ZUM MISCHEN DEN FERTIGPEN NICHT SCHÜTTELN. Drehen Sie den Fertigpen zum Mischen zweimal vorsichtig von oben nach unten (siehe Abbildung 2).

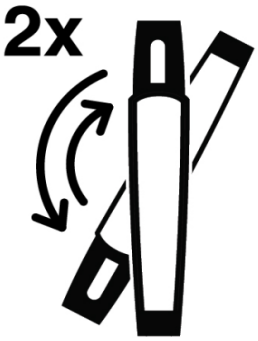


Abbildung 2

- Sehen Sie durch das Sichtfenster. Die Lösung sollte vor der Anwendung klar und farblos sein. Es können Blasen zu sehen sein, was aber normal ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn diese verfärbt ist oder Partikel enthält.

2. Nadel aufsetzen

- Stellen Sie den Einstellring auf 2 (siehe Abbildung 3). Ein leises "Klickgeräusch" kann hörbar sein.

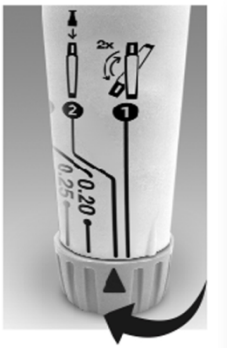


Abbildung 3

- Wischen Sie den Bereich, an dem die Nadel aufgesetzt wird, mit einem Alkoholtupfer ab (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4

- Entfernen Sie vor dem Aufsetzen der Nadel auf den Fertigpen das gelbe Papier von der Aufsatznadel (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

- Halten Sie den Fertigpen in aufrechter Position gut fest und drücken Sie die Nadel in gerader Richtung fest nach unten (siehe Abbildung 6). Beim Druck auf die Aufsatznadel kann ein leises Sauggeräusch hörbar sein.

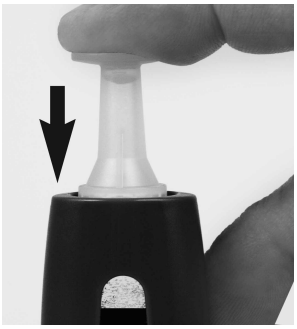


Abbildung 6

- Entfernen Sie die Nadelkappe. Es kann sein, dass etwas Flüssigkeit aus der Nadel austritt (siehe Abbildung 7). Dies ist normal.

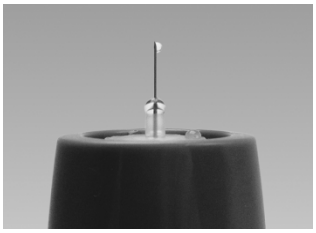


Abbildung 7

3. Einstellen der Dosis

- Stellen Sie den Einstellring auf **die Ihnen verschriebene Dosis ein** (siehe Abbildung 8). Während der Einstellung können leise Klickgeräusche zu hören sein.
  Anmerkung: Der Nadelschutz wird beim Einstellen automatisch mit einem Klick HERAUSSPRINGEN (siehe Abbildung 9). Sie können vor der Verabreichung jede beliebige Dosis einstellen.

Abbildung 8 **Abbildung 9**

Der Fertigpen ist nun betriebsbereit

- Wählen Sie eine Einstichstelle am Bauch oder Oberschenkel aus. Vermeiden Sie den Bereich des Bauchnabels und der Taille. Wenn Sie sehr schlank sind, wählen Sie am besten immer den Oberschenkel. Sie sollten jedes Mal eine andere Stelle zur Selbstinjektion nehmen. Injizieren Sie ViraferonPeg nicht an Stellen, an denen die Haut gereizt, gerötet, verletzt, infiziert oder vernarbt ist oder sie Dehnungsstreifen oder Knötchen hat.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den entsprechenden Hautbereich an der Luft trocknen.
- Bilden Sie eine Hautfalte mit einem locker sitzenden Hautbereich an der Körperstelle, die Sie für die Anwendung gereinigt haben.
- Drücken Sie den Fertigpen gegen die Haut wie in Abbildung 10 gezeigt. Der Nadelschutz wird automatisch zurückgleiten, damit das Medikament über die Nadel gespritzt werden kann.
- **Halten Sie den Fertigpen für die Dauer von 15 Sekunden gegen die Haut gedrückt.**
  Anmerkung: Der Fertigpen wird über einen Zeitraum von bis zu 10 Sekunden leise klicken und pulsieren – abhängig von Ihrer Dosis. Die 5 zusätzlichen Sekunden Wartezeit stellen sicher, dass die Dosis vollständig verabreicht wird.
  Danach können Sie den Fertigpen abnehmen.
  Anmerkung: Wenn der Fertigpen einmal von der Haut entfernt worden ist, wird der Nadelschutz in seiner Position eingerastet bleiben.

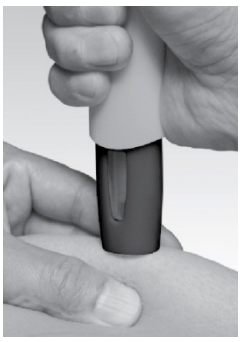


Abbildung 10: Oberschenkel-Injektion

Entsorgung des Injektionsmaterials
Der Fertigpen, die Nadel und das gesamte Material für die Anwendung sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden. Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen sicher in einem verschließbaren Behälter. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder bei Ihrem Apotheker nach einem geeigneten Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.
    - Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer

Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.

- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

- **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Nadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie der ViraferonPeg-Fertigpen anzuwenden ist“)**.

Stellen Sie die Dosis kurz bevor Sie sie anwenden möchten her und wenden Sie sie unmittelbar danach an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie den ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) mit etwaiger Restlösung, die in ihm nach der Selbstinjektion verblieben ist. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),
-

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,

- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Mischen des Pulvers und der Flüssigkeit in dem Fertigpen hergestellt haben) nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) sowie etwaige nicht verwendete darin enthaltene Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b berechnet auf einer Proteinbasis.
  Jeder Fertigpen enthält 80 Mikrogramm / 0,5 ml der Lösung, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen(CLEARCLICK).
Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich zusammen in einer Zwei-Kammer-Patrone, eingebaut in einen Fertigpen zur Einmalanwendung.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Fertigpen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  1 Nadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;;
- 4 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  4 Nadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  12 Nadeln
  24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

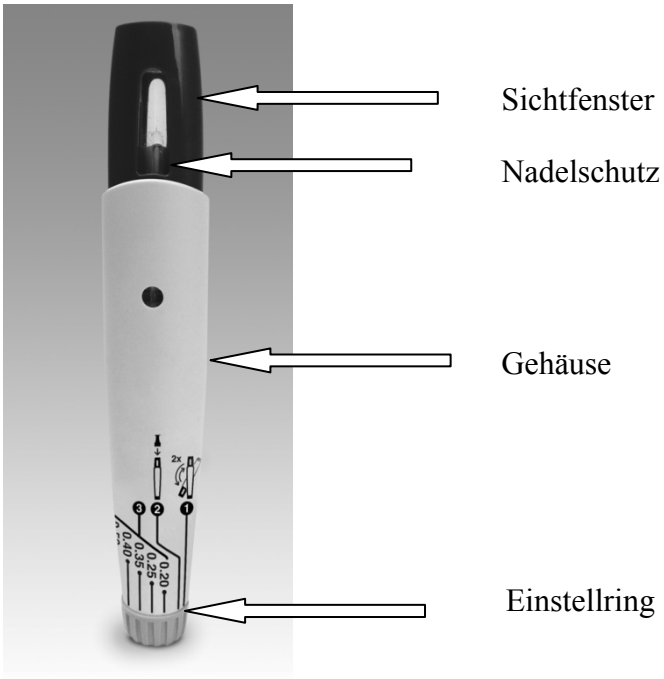
ANHANG ZUR GEBRAUCHSINFORMATION

Wie der ViraferonPeg Fertigpen anzuwenden ist
Die folgenden Hinweise erklären Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel mit dem vorgefüllten Fertigpen selbst verabreichen können. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig und befolgen Sie diese Schritt-für-Schritt. Ihr/e Arzt / Ärztin bzw. seine /ihre Assistentin werden Ihnen zeigen, wie die Anwendung durchzuführen ist. Wenden Sie das Arzneimittel erst an, wenn Ihnen die Anwendung klar ist. Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vorbereitung
- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Oberfläche wie beispielsweise einen Tisch.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank. Kontrollieren Sie das Datum, das auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ aufgedruckt ist, um sicherzustellen, dass das Verfallsdatum noch nicht erreicht ist. Falls das Verfallsdatum bereits überschritten wurde, dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Karton.
- Legen Sie den Fertigpen auf eine ebene, saubere Oberfläche und warten Sie bis dieser Raumtemperatur angenommen hat (aber nicht mehr als 25 C°). Dies kann bis zu 20 Minuten dauern.
- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser. Halten Sie den Arbeitsbereich, Ihre Hände und die Injektionsstelle sauber, um so das Infektionsrisiko zu verringern.

Folgende Teile, die in der Packung enthalten sind, werden benötigt:

- ein Fertigpen (CLEARCLICK)
- eine Nadel („Aufsatznadel“)
- zwei Alkoholtupfer



„Aufsatznadel“

1. Mischen
- Halten Sie den Fertigpen aufrecht mit dem Einstellring nach unten.

- Stellen Sie den Einstellring auf 1 (siehe Abbildung 1). Beim Einrasten kann ein leises "Klickgeräusch" hörbar sein.

Abbildung 1

- ZUM MISCHEN DEN FERTIGPEN NICHT SCHÜTTELN. Drehen Sie den Fertigpen zum Mischen zweimal vorsichtig von oben nach unten (siehe Abbildung 2).

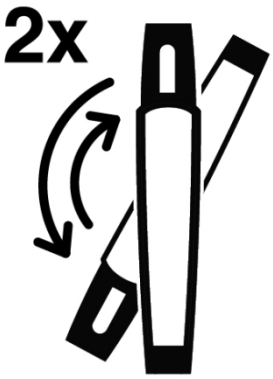


Abbildung 2

- Sehen Sie durch das Sichtfenster. Die Lösung sollte vor der Anwendung klar und farblos sein. Es können Blasen zu sehen sein, was aber normal ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn diese verfärbt ist oder Partikel enthält.

2. Nadel aufsetzen

- Stellen Sie den Einstellring auf 2 (siehe Abbildung 3). Ein leises "Klickgeräusch" kann hörbar sein.

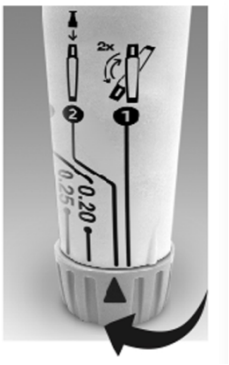


Abbildung 3

- Wischen Sie den Bereich, an dem die Nadel aufgesetzt wird, mit einem Alkoholtupfer ab (siehe Abbildung 4).

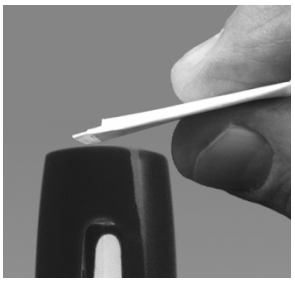


Abbildung 4

- Entfernen Sie vor dem Aufsetzen der Nadel auf den Fertigpen das gelbe Papier von der Aufsatznadel (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

- Halten Sie den Fertigpen in aufrechter Position gut fest und drücken Sie die Nadel in gerader Richtung fest nach unten (siehe Abbildung 6). Beim Druck auf die Aufsatznadel kann ein leises Sauggeräusch hörbar sein.

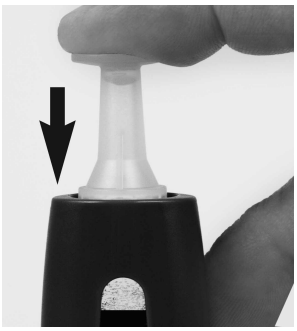


Abbildung 6

- Entfernen Sie die Nadelkappe. Es kann sein, dass etwas Flüssigkeit aus der Nadel austritt (siehe Abbildung 7). Dies ist normal.

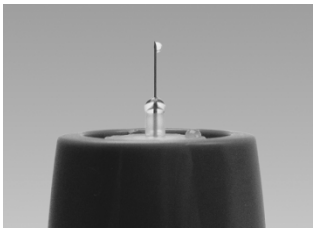


Abbildung 7

3. Einstellen der Dosis

- Stellen Sie den Einstellring auf **die Ihnen verschriebene Dosis ein** (siehe Abbildung 8). Während der Einstellung können leise Klickgeräusche zu hören sein.
  Anmerkung: Der Nadelschutz wird beim Einstellen automatisch mit einem Klick HERAUSSPRINGEN (siehe Abbildung 9). Sie können vor der Verabreichung jede beliebige Dosis einstellen.

Abbildung 8 **Abbildung 9**

Der Fertigpen ist nun betriebsbereit

- Wählen Sie eine Einstichstelle am Bauch oder Oberschenkel aus. Vermeiden Sie den Bereich des Bauchnabels und der Taille. Wenn Sie sehr schlank sind, wählen Sie am besten immer den Oberschenkel. Sie sollten jedes Mal eine andere Stelle zur Selbstinjektion nehmen. Injizieren Sie ViraferonPeg nicht an Stellen, an denen die Haut gereizt, gerötet, verletzt, infiziert oder vernarbt ist oder sie Dehnungsstreifen oder Knötchen hat.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den entsprechenden Hautbereich an der Luft trocknen.
- Bilden Sie eine Hautfalte mit einem locker sitzenden Hautbereich an der Körperstelle, die Sie für die Anwendung gereinigt haben.
- Drücken Sie den Fertigpen gegen die Haut wie in Abbildung 10 gezeigt. Der Nadelschutz wird automatisch zurückgleiten, damit das Medikament über die Nadel gespritzt werden kann.
- **<u>Halten Sie den Fertigpen für die Dauer von 15 Sekunden gegen die Haut gedrückt</u>.**
  Anmerkung: Der Fertigpen wird über einen Zeitraum von bis zu 10 Sekunden leise klicken und pulsieren – abhängig von Ihrer Dosis. Die 5 zusätzlichen Sekunden Wartezeit stellen sicher, dass die Dosis vollständig verabreicht wird.
  Danach können Sie den Fertigpen abnehmen.
  Anmerkung: Wenn der Fertigpen einmal von der Haut entfernt worden ist, wird der Nadelschutz in seiner Position eingerastet bleiben.

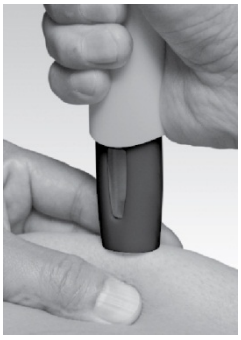


Abbildung 10: Oberschenkel-Injektion

Entsorgung des Injektionsmaterials

Der Fertigpen, die Nadel und das gesamte Material für die Anwendung sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden. Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen sicher in einem verschließbaren Behälter. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder bei Ihrem Apotheker nach einem geeigneten Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.
    - Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer

Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.

- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

- **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Nadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie der ViraferonPeg-Fertigpen anzuwenden ist“)**.

Stellen Sie die Dosis kurz bevor Sie sie anwenden möchten her und wenden Sie sie unmittelbar danach an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie den ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) mit etwaiger Restlösung, die in ihm nach der Selbstinjektion verblieben ist. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),
-

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,

- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Mischen des Pulvers und der Flüssigkeit in dem Fertigpen hergestellt haben) nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken.
Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) sowie etwaige nicht verwendete darin enthaltene Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b berechnet auf einer Proteinbasis.
  Jeder Fertigpen enthält 100 Mikrogramm / 0,5 ml der Lösung, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen(CLEARCLICK).
Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich zusammen in einer Zwei-Kammer-Patrone, eingebaut in einen Fertigpen zur Einmalanwendung.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Fertigpen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  1 Nadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;;
- 4 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  4 Nadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  12 Nadeln
  24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

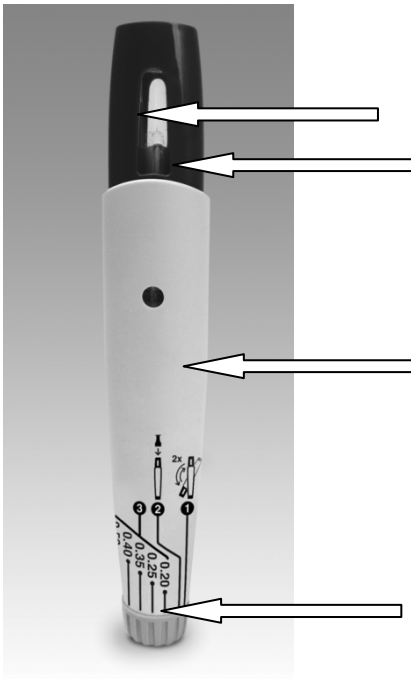
ANHANG ZUR GEBRAUCHSINFORMATION

Wie der ViraferonPeg Fertigpen anzuwenden ist
Die folgenden Hinweise erklären Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel mit dem vorgefüllten Fertigpen selbst verabreichen können. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig und befolgen Sie diese Schritt-für-Schritt. Ihr/e Arzt / Ärztin bzw. seine /ihre Assistentin werden Ihnen zeigen, wie die Anwendung durchzuführen ist. Wenden Sie das Arzneimittel erst an, wenn Ihnen die Anwendung klar ist. Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vorbereitung
- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Oberfläche wie beispielsweise einen Tisch.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank. Kontrollieren Sie das Datum, das auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ aufgedruckt ist, um sicherzustellen, dass das Verfallsdatum noch nicht erreicht ist. Falls das Verfallsdatum bereits überschritten wurde, dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Karton.
- Legen Sie den Fertigpen auf eine ebene, saubere Oberfläche und warten Sie bis dieser Raumtemperatur angenommen hat (aber nicht mehr als 25 C°). Dies kann bis zu 20 Minuten dauern.
- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser. Halten Sie den Arbeitsbereich, Ihre Hände und die Injektionsstelle sauber, um so das Infektionsrisiko zu verringern.

Folgende Teile, die in der Packung enthalten sind, werden benötigt:

- ein Fertigpen (CLEARCLICK)
- eine Nadel („Aufsatznadel“)
- zwei Alkoholtupfer



„Aufsatznadel“

1. Mischen
- Halten Sie den Fertigpen aufrecht mit dem Einstellring nach unten.

- Stellen Sie den Einstellring auf 1 (siehe Abbildung 1). Beim Einrasten kann ein leises "Klickgeräusch" hörbar sein.

Abbildung 1

- ZUM MISCHEN DEN FERTIGPEN NICHT SCHÜTTELN. Drehen Sie den Fertigpen zum Mischen zweimal vorsichtig von oben nach unten (siehe Abbildung 2).

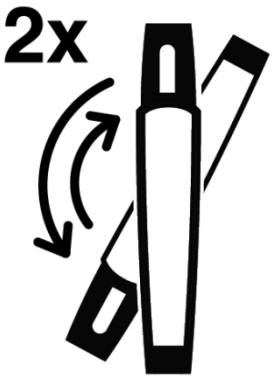


Abbildung 2

- Sehen Sie durch das Sichtfenster. Die Lösung sollte vor der Anwendung klar und farblos sein. Es können Blasen zu sehen sein, was aber normal ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn diese verfärbt ist oder Partikel enthält.

2. Nadel aufsetzen

- Stellen Sie den Einstellring auf 2 (siehe Abbildung 3). Ein leises "Klickgeräusch" kann hörbar sein.

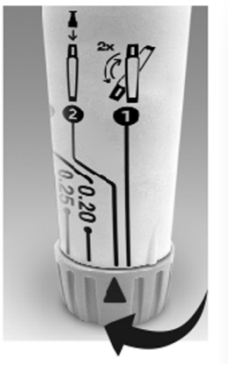


Abbildung 3

- Wischen Sie den Bereich, an dem die Nadel aufgesetzt wird, mit einem Alkoholtupfer ab (siehe Abbildung 4).

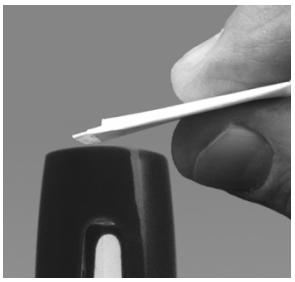


Abbildung 4

- Entfernen Sie vor dem Aufsetzen der Nadel auf den Fertigpen das gelbe Papier von der Aufsatznadel (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

- Halten Sie den Fertigpen in aufrechter Position gut fest und drücken Sie die Nadel in gerader Richtung fest nach unten (siehe Abbildung 6). Beim Druck auf die Aufsatznadel kann ein leises Sauggeräusch hörbar sein.

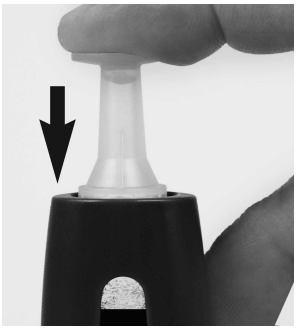


Abbildung 6

- Entfernen Sie die Nadelkappe. Es kann sein, dass etwas Flüssigkeit aus der Nadel austritt (siehe Abbildung 7). Dies ist normal.

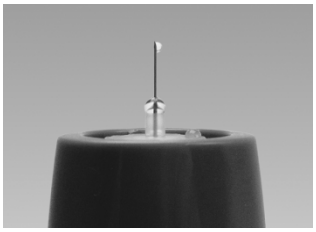


Abbildung 7

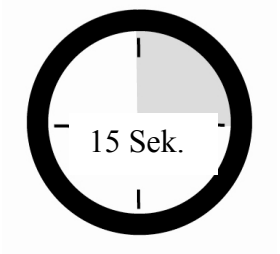
3. Einstellen der Dosis

- Stellen Sie den Einstellring auf **die Ihnen verschriebene Dosis ein** (siehe Abbildung 8). Während der Einstellung können leise Klickgeräusche zu hören sein.
  Anmerkung: Der Nadelschutz wird beim Einstellen automatisch mit einem Klick HERAUSSPRINGEN (siehe Abbildung 9). Sie können vor der Verabreichung jede beliebige Dosis einstellen.

Abbildung 8 **Abbildung 9**

Der Fertigpen ist nun betriebsbereit

- Wählen Sie eine Einstichstelle am Bauch oder Oberschenkel aus. Vermeiden Sie den Bereich des Bauchnabels und der Taille. Wenn Sie sehr schlank sind, wählen Sie am besten immer den Oberschenkel. Sie sollten jedes Mal eine andere Stelle zur Selbstinjektion nehmen. Injizieren Sie ViraferonPeg nicht an Stellen, an denen die Haut gereizt, gerötet, verletzt, infiziert oder vernarbt ist oder sie Dehnungsstreifen oder Knötchen hat.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den entsprechenden Hautbereich an der Luft trocknen.
- Bilden Sie eine Hautfalte mit einem locker sitzenden Hautbereich an der Körperstelle, die Sie für die Anwendung gereinigt haben.
- Drücken Sie den Fertigpen gegen die Haut wie in Abbildung 10 gezeigt. Der Nadelschutz wird automatisch zurückgleiten, damit das Medikament über die Nadel gespritzt werden kann.
- **Halten Sie den Fertigpen für die Dauer von 15 Sekunden gegen die Haut gedrückt.**
  Anmerkung: Der Fertigpen wird über einen Zeitraum von bis zu 10 Sekunden leise klicken und pulsieren – abhängig von Ihrer Dosis. Die 5 zusätzlichen Sekunden Wartezeit stellen sicher, dass die Dosis vollständig verabreicht wird.
  Danach können Sie den Fertigpen abnehmen.
  Anmerkung: Wenn der Fertigpen einmal von der Haut entfernt worden ist, wird der Nadelschutz in seiner Position eingerastet bleiben.



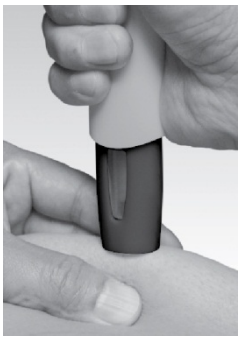


Abbildung 10: **Oberschenkel-Injektion**

Entsorgung des Injektionsmaterials

Der Fertigpen, die Nadel und das gesamte Material für die Anwendung sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden. Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen sicher in einem verschließbaren Behälter. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder bei Ihrem Apotheker nach einem geeigneten Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.
    - Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer

Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.

- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

- **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Nadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie der ViraferonPeg-Fertigpen anzuwenden ist“)**.

Stellen Sie die Dosis kurz bevor Sie sie anwenden möchten her und wenden Sie sie unmittelbar danach an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie den ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) mit etwaiger Restlösung, die in ihm nach der Selbstinjektion verblieben ist. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),
-

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,

- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Mischen des Pulvers und der Flüssigkeit in dem Fertigpen hergestellt haben) nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken.
Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) sowie etwaige nicht verwendete darin enthaltene Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b berechnet auf einer Proteinbasis.
  Jeder Fertigpen enthält 120 Mikrogramm / 0,5 ml der Lösung, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen(CLEARCLICK).
Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich zusammen in einer Zwei-Kammer-Patrone, eingebaut in einen Fertigpen zur Einmalanwendung.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Fertigpen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  1 Nadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;;
- 4 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  4 Nadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  12 Nadeln
  24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

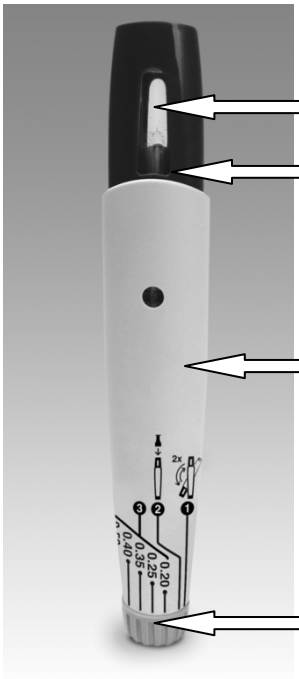
ANHANG ZUR GEBRAUCHSINFORMATION

Wie der ViraferonPeg Fertigpen anzuwenden ist
Die folgenden Hinweise erklären Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel mit dem vorgefüllten Fertigpen selbst verabreichen können. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig und befolgen Sie diese Schritt-für-Schritt. Ihr/e Arzt / Ärztin bzw. seine /ihre Assistentin werden Ihnen zeigen, wie die Anwendung durchzuführen ist. Wenden Sie das Arzneimittel erst an, wenn Ihnen die Anwendung klar ist. Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vorbereitung
- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Oberfläche wie beispielsweise einen Tisch.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank. Kontrollieren Sie das Datum, das auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ aufgedruckt ist, um sicherzustellen, dass das Verfallsdatum noch nicht erreicht ist. Falls das Verfallsdatum bereits überschritten wurde, dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Karton.
- Legen Sie den Fertigpen auf eine ebene, saubere Oberfläche und warten Sie bis dieser Raumtemperatur angenommen hat (aber nicht mehr als 25 C°). Dies kann bis zu 20 Minuten dauern.
- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser. Halten Sie den Arbeitsbereich, Ihre Hände und die Injektionsstelle sauber, um so das Infektionsrisiko zu verringern.

Folgende Teile, die in der Packung enthalten sind, werden benötigt:

- ein Fertigpen (CLEARCLICK)
- eine Nadel („Aufsatznadel“)
- zwei Alkoholtupfer



„Aufsatznadel“

1. Mischen
- Halten Sie den Fertigpen aufrecht mit dem Einstellring nach unten.

- Stellen Sie den Einstellring auf 1 (siehe Abbildung 1). Beim Einrasten kann ein leises "Klickgeräusch" hörbar sein.

Abbildung 1

- ZUM MISCHEN DEN FERTIGPEN NICHT SCHÜTTELN. Drehen Sie den Fertigpen zum Mischen zweimal vorsichtig von oben nach unten (siehe Abbildung 2).

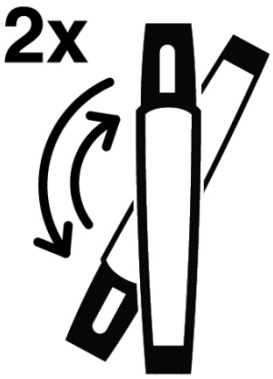


Abbildung 2

- Sehen Sie durch das Sichtfenster. Die Lösung sollte vor der Anwendung klar und farblos sein. Es können Blasen zu sehen sein, was aber normal ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn diese verfärbt ist oder Partikel enthält.

2. Nadel aufsetzen

- Stellen Sie den Einstellring auf 2 (siehe Abbildung 3). Ein leises "Klickgeräusch" kann hörbar sein.

Abbildung 3

- Wischen Sie den Bereich, an dem die Nadel aufgesetzt wird, mit einem Alkoholtupfer ab (siehe Abbildung 4).

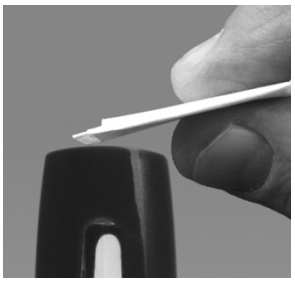


Abbildung 4

- Entfernen Sie vor dem Aufsetzen der Nadel auf den Fertigpen das gelbe Papier von der Aufsatznadel (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

- Halten Sie den Fertigpen in aufrechter Position gut fest und drücken Sie die Nadel in gerader Richtung fest nach unten (siehe Abbildung 6). Beim Druck auf die Aufsatznadel kann ein leises Sauggeräusch hörbar sein.

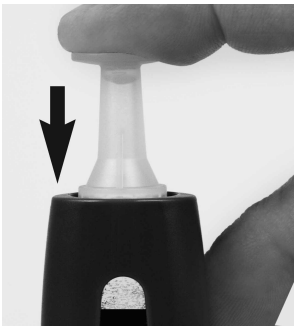


Abbildung 6

- Entfernen Sie die Nadelkappe. Es kann sein, dass etwas Flüssigkeit aus der Nadel austritt (siehe Abbildung 7). Dies ist normal.

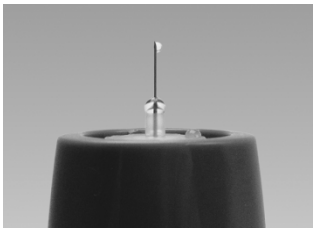


Abbildung 7

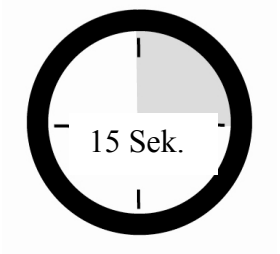
3. Einstellen der Dosis

- Stellen Sie den Einstellring auf **die Ihnen verschriebene Dosis ein** (siehe Abbildung 8). Während der Einstellung können leise Klickgeräusche zu hören sein.
  Anmerkung: Der Nadelschutz wird beim Einstellen automatisch mit einem Klick HERAUSSPRINGEN (siehe Abbildung 9). Sie können vor der Verabreichung jede beliebige Dosis einstellen.

Abbildung 8 **Abbildung 9**

Der Fertigpen ist nun betriebsbereit

- Wählen Sie eine Einstichstelle am Bauch oder Oberschenkel aus. Vermeiden Sie den Bereich des Bauchnabels und der Taille. Wenn Sie sehr schlank sind, wählen Sie am besten immer den Oberschenkel. Sie sollten jedes Mal eine andere Stelle zur Selbstinjektion nehmen. Injizieren Sie ViraferonPeg nicht an Stellen, an denen die Haut gereizt, gerötet, verletzt, infiziert oder vernarbt ist oder sie Dehnungsstreifen oder Knötchen hat.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den entsprechenden Hautbereich an der Luft trocknen.
- Bilden Sie eine Hautfalte mit einem locker sitzenden Hautbereich an der Körperstelle, die Sie für die Anwendung gereinigt haben.
- Drücken Sie den Fertigpen gegen die Haut wie in Abbildung 10 gezeigt. Der Nadelschutz wird automatisch zurückgleiten, damit das Medikament über die Nadel gespritzt werden kann.
- **Halten Sie den Fertigpen für die Dauer von 15 Sekunden gegen die Haut gedrückt.**
  Anmerkung: Der Fertigpen wird über einen Zeitraum von bis zu 10 Sekunden leise klicken und pulsieren – abhängig von Ihrer Dosis. Die 5 zusätzlichen Sekunden Wartezeit stellen sicher, dass die Dosis vollständig verabreicht wird.
  Danach können Sie den Fertigpen abnehmen.
  Anmerkung: Wenn der Fertigpen einmal von der Haut entfernt worden ist, wird der Nadelschutz in seiner Position eingerastet bleiben.



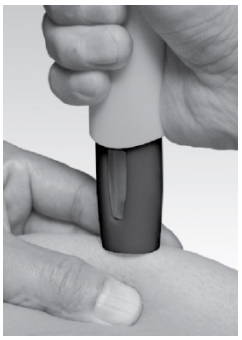


Abbildung 10: **Oberschenkel-Injektion**

Entsorgung des Injektionsmaterials

Der Fertigpen, die Nadel und das gesamte Material für die Anwendung sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden. Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen sicher in einem verschließbaren Behälter. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder bei Ihrem Apotheker nach einem geeigneten Behälter.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ViraferonPeg 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Peginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?
3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ViraferonPeg und wofür wird es angewendet?

Der arzneilich wirksame Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein Peginterferon alfa-2b genanntes Protein, das zur Arzneimittelklasse der Interferone gehört. Interferone werden von Ihrem Immunsystem gebildet, um Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen. Dieses Arzneimittel wird in Ihren Körper gespritzt (injiziert), um zusammen mit Ihrem Immunsystem zu wirken. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von chronischer Hepatitis C, einer Virusinfektion der Leber, verwendet.

Erwachsene
Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin und Boceprevir wird für einige Erscheinungsformen einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (auch HCV-Infektion genannt) bei erwachsenen Patienten, die 18 Jahre und älter sind, empfohlen. Es kann bei Erwachsenen angewendet werden, deren HCV-Infektion bisher noch nicht behandelt worden ist oder die bisher sogenannte Interferone oder pegylierte Interferone angewendet haben.

Die Kombination dieses Arzneimittels mit Ribavirin wird zur Behandlung von Erwachsenen empfohlen, die 18 Jahre oder älter sind und mit diesen Arzneimitteln noch nicht vorbehandelt wurden. Dies schließt Erwachsene ein, die auch mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infiziert und dabei klinisch stabil sind. Die Kombination ist auch indiziert bei Erwachsenen, die auf eine vorausgegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa bzw. Peginterferon alfa und Ribavirin oder auf eine Therapie allein mit Interferon alfa nicht angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben.

Liegt bei Ihnen ein medizinischer Umstand vor, der die Anwendung von Ribavirin gefährlich macht, oder wenn Sie bereits ein Problem bei der Einnahme hatten, wird Ihr Arzt Ihnen wahrscheinlich dieses Arzneimittel allein verschreiben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und bei Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ViraferonPeg beachten?

ViraferonPeg darf nicht angewendet werden
Sie sollten vor Beginn der Behandlung **Ihren Arzt informieren,** wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- **allergisch** gegen Peginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **allergisch** gegen irgendein Interferon sind.
- schwerwiegende **Probleme mit dem Herzen** hatten.
- eine **Herzerkrankung** haben, die in den letzten 6 Monaten nicht unter Kontrolle gewesen ist.
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt.
- Autoimmunhepatitis oder andere Probleme mit Ihrem **Immunsystem** haben.
- ein Arzneimittel einnehmen, das Ihr Immunsystem unterdrückt (schwächt).
- eine fortgeschrittene, unkontrollierte **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C).
- eine **Schilddrüsenerkrankung** haben, die sich durch Arzneimittel nicht gut beherrschen lässt.
- **Epilepsie** haben, eine Störung, die Krämpfe (Anfälle oder „Krampfanfälle“) auslöst.
- mit **Telbivudin** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Sie **dürfen** ViraferonPeg **nicht anwenden**, wenn eine der oben aufgeführten Umstände auf Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, zutrifft.

Darüber hinaus **dürfen** Kinder und Jugendliche dieses Arzneimittel **nicht anwenden**, wenn bei ihnen jemals **schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen** oder **geistige oder seelische Störungen** wie **schwere Depression** oder **Selbstmordgedanken** aufgetreten sind.

Hinweis: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen zu **Ribavirin** und **Boceprevir**, bevor Sie diese in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Suchen Sie im Falle einer schweren allergischen Reaktion (wie Schwierigkeiten beim Atmen, keuchende Atmung oder Nesselsucht) unverzüglich einen Arzt auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen**:**
- jemals schwerwiegende **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
  Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bestehenden schwerwiegenden psychiatrischen Störungen ist nicht erlaubt (siehe Abschnitt „ViraferonPeg darf nicht angewendet werden“).
- wegen einer **psychischen Erkrankung** behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich **Depression** (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder **Selbstmord- oder Mordgedanken** behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- jemals einen **Herzanfall** oder ein **Problem mit dem Herzen** hatten.
- eine **Nierenerkrankung** haben; Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis als üblich verschreiben und Ihre Nierenblutwerte während der Behandlung regelmäßig überwachen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, sollte Ihr Arzt Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, besonders sorgfältig auf einen Abfall der Anzahl der roten

Blutkörperchen überwachen.
- eine **Zirrhose** oder andere **Leberprobleme** haben (außer Hepatitis C).
- Symptome entwickeln, die mit einer **Erkältung** oder einer anderen Infektion des Atemtraktes verbunden sind, wie **Fieber**, **Husten** oder irgendwelche **Schwierigkeiten beim Atmen.**
- **Diabetiker** sind oder **hohen Blutdruck haben**; Ihr Arzt kann eine Augenuntersuchung bei Ihnen oder dem Kind, für das Sie Sorge tragen, anordnen.
- eine schwere **Erkrankung** hatten, **die die Atmung oder das Blut betraf**.
- die Hauterkrankungen **Schuppenflechte** oder **Sarkoidose** haben, die sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel verschlechtern können.
- beabsichtigen, **schwanger** zu werden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- eine **Organtransplantation** hatten (entweder Niere oder Leber); eine Interferon-Behandlung kann das Risiko für eine Abstoßungsreaktion erhöhen. Besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt.
- zeitgleich gegen **HIV** behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
  Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin**, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Zahn- und Munderkrankungen wurden bei Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel und Ribavirin im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten. Es können sich **Zahnfleischerkrankungen** entwickeln, die zum Zahnverlust führen können. Unter Umständen entwickeln Sie **Mundtrockenheit** oder **Erbrechen**, wobei beides Ihre Zähne schädigen kann. Es ist wichtig, dass Sie zweimal am Tag gründlich Ihre Zähne reinigen, Ihren Mund ausspülen, wenn Sie erbrechen und dass Sie regelmäßig zahnärztlich untersucht werden.

Während der Behandlung können bei einigen Patienten **Augenprobleme** oder in seltenen Fällen eine Verminderung des Sehvermögens auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte Ihr Arzt eine Augenuntersuchung durchführen. Sollte irgendeine Sehstörung auftreten, müssen Sie Ihren Arzt informieren und sich einer sofortigen und gründlichen Augenuntersuchung unterziehen. Falls bei Ihnen ein medizinischer Umstand vorliegt, der in der Zukunft zu Augenproblemen führen kann (z.B. Diabetes oder Bluthochdruck), sollten Sie regelmäßige Augenuntersuchungen während der Behandlung erhalten. Verschlechtert sich eine Störung am Auge oder treten neue Störungen am Auge auf, wird Ihre Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung mit ViraferonPeg wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Ihr Arzt wird Ihr Blut vor und während der Behandlung untersuchen, um sicher zu gehen, dass die Behandlung, die Sie erhalten, sicher und wirksam ist.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren empfohlen.

Anwendung von ViraferonPeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen:
- andere Arzneimittel oder Vitaminpräparate/Nahrungsergänzungsmittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienz-Virus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis C-Virus** (HCV) infiziert sind und mit einem gegen HIV gerichteten Arzneimittel behandelt werden – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTI**) und/oder hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)]. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich Anzeichen und Symptome dieser Umstände überwachen.
    - Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit Ribavirin und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer

Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl roter Blutzellen, weißer Blutzellen und von Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch weiter erhöhen.

- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und dieses Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin nicht empfohlen.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

- **Telbivudin** einnehmen. Sofern Sie **Telbivudin** mit diesem oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht zur selben Zeit anwenden, in der Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
In Studien an trächtigen Tieren haben Interferone manchmal Fehlgeburten verursacht. Die Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Mädchen oder Frauen, bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht, müssen wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel anwenden.

Ribavirin kann für das ungeborene Kind sehr schädlich sein. Daher müssen Sie und Ihr/e Partner/in **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beim Geschlechtsverkehr treffen, sofern die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:
- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, die Ribavirin einnimmt:
Ihr Schwangerschaftstest muss vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- wenn Sie als **Mann** Ribavirin einnehmen:
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein **Kondom zu benutzen**. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in der Muttermilch auftritt. Deshalb sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kein Kind stillen**. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Hinweis: Bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in der Packungsbeilage zu **Ribavirin** durch, bevor Sie es in Kombination mit diesem Arzneimittel anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich während der Anwendung dieses Arzneimittels müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

ViraferonPeg enthält Sucrose
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Sollten Sie eine Intoleranz gegenüber einigen Zuckerarten haben, so kontaktieren Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,7 ml, d.h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist ViraferonPeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Allgemeine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels:

Ihr Arzt hat die korrekte Dosis dieses Arzneimittels für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, basierend auf dem Gewicht ermittelt. Die Dosierung kann, wenn nötig, während der Behandlung geändert werden.

Dieses Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen. Das bedeutet, dass es durch eine kurze Nadel in das Fettgewebe direkt unter der Haut gespritzt (injiziert) wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel selbst injizieren, wird Ihnen die Zubereitung und Anwendung der Injektion erklärt werden. **Detaillierte Handhabungshinweise zur subkutanen Anwendung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Anhang zur Gebrauchsinformation „Wie der ViraferonPeg-Fertigpen anzuwenden ist“)**.

Stellen Sie die Dosis kurz bevor Sie sie anwenden möchten her und wenden Sie sie unmittelbar danach an. Kontrollieren Sie die zubereitete Lösung sorgfältig, bevor Sie sie anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenden Sie die Lösung nicht an, wenn sie verfärbt ist (Farbwechsel im Vergleich zur Ausgangslösung) oder wenn sie Partikel enthält. Verwerfen Sie den ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) mit etwaiger Restlösung, die in ihm nach der Selbstinjektion verblieben ist. Bezüglich der Anweisungen zur Entsorgung siehe Abschnitt 5 „Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?“.

Injizieren Sie dieses Arzneimittel einmal jede Woche am selben Tag. Das Injizieren immer zur gleichen Tageszeit jede Woche wird Ihnen helfen, die Anwendung nicht zu vergessen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat. Überschreiten Sie die empfohlene Dosis nicht und wenden Sie es so lange an, wie es Ihnen verschrieben wurde.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Boceprevir verschreibt, lesen Sie bitte die Packungsbeilagen von Ribavirin und Boceprevir, bevor Sie eine Kombinationstherapie beginnen.

Anwendung bei Erwachsenen – ViraferonPeg im Rahmen einer Kombinationsbehandlung
Dieses Arzneimittel wird üblicherweise in einer Dosierung von 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche verabreicht, wenn es mit Ribavirin-Kapseln angewendet wird. Wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt, kann Ihre Dosis abhängig von Ihrer Nierenfunktion geringer sein.

Anwendung bei Erwachsenen - ViraferonPeg allein
Wird dieses Arzneimittel allein gegeben, wird es üblicherweise in einer Dosierung von 0,5 oder 1,0 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal in der Woche über 6 Monate bis zu 1 Jahr verabreicht. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihre Dosis je nach Nierenfunktion niedriger sein. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Anwendung bei Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen
ViraferonPeg wird in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Dosierung für ViraferonPeg wird basierend sowohl auf der Körpergröße als auch dem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, festlegen. Die Behandlungsdauer beträgt nach Ermessen des Arztes für Sie oder das Kind, für das Sie Sorge tragen, bis zu einem Jahr.

Alle Patienten
Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, vergewissern Sie sich bitte, dass die verschriebene Dosis sicher auf der Medikamentenpackung angegeben ist, die Sie erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von ViraferonPeg angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker oder den Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen.

Wenn Sie die Anwendung von ViraferonPeg vergessen haben
Wenden Sie die Dosis dieses Arzneimittels an sobald sie sich daran erinnern, aber nur innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach dem versäumten Anwendungszeitpunkt. Sofern die nächste Injektion kurz bevorsteht, verdoppeln Sie nicht die Dosis, um die vergessene Dosis auszugleichen, sondern setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.
Wenn Sie unsicher sind, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem Arzt oder Apotheker des Kindes, für das Sie Sorge tragen, in Verbindung.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle dieser Nebenwirkungen auftreten müssen, kann es sein, dass Sie dennoch ärztliche Hilfe benötigen, wenn sie auftreten. Wird dieses Arzneimittel allein angewendet, ist das Auftreten einiger dieser Wirkungen weniger wahrscheinlich und einige sind gar nicht aufgetreten.

Psyche und zentrales Nervensystem:
Einige Patienten können Depressionen bei der Anwendung dieses Arzneimittels allein oder in Kombination mit Ribavirin bekommen. In einigen Fällen traten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet) auf. Einzelne Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn Sie Depressionen entwickeln oder Selbstmordgedanken haben oder Änderungen in Ihrem Verhalten bemerken. Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen nahen Freund, Ihnen dabei zu helfen, aufmerksam auf Anzeichen von Depressionen oder Änderungen in Ihrem Verhalten zu achten.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):
Bei einer bis zu einem Jahr dauernden Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb der ersten 5 ½ Jahre nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen während der Behandlung auftritt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)
- Probleme mit der Atmung (einschließlich Kurzatmigkeit),
- Niedergeschlagenheit,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren, Schwindel
- starke Magenschmerzen oder –krämpfe,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- schmerzende oder entzündete Muskeln (manchmal schwerwiegend),

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)
- Schmerzen im Brustkorb; Veränderungen des Herzschlags,
- Verwirrtheit,
- Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schmerzen im unteren Rücken oder an der Seite; Schwierigkeiten oder Unvermögen, Wasser zu lassen,
- Probleme mit den Augen oder Seh- oder Hörstörungen,
- Schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung der Haut oder der Schleimhaut,
- Starkes Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Blutung an anderen Körperstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)
- Verlangen sich selbst zu schaden,
- Halluzinationen,

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)
- Krämpfe („Krampfanfall“),
- Blut oder geronnenes Blut im Stuhl (oder schwarzer, teeriger Stuhl),
-

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verlangen anderen zu schaden

Weitere Nebenwirkungen, die bei **Erwachsenen** berichtet wurden, umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelte von 10 betreffen)*:*
- Niedergeschlagenheit, Reizbarkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Gefühl von Angst oder Nervosität, Konzentrationsstörungen, Gefühlsschwankungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeitsgefühl, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Virusinfektion, Schwächegefühl,
- Schwierigkeiten beim Atmen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Husten,
- Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautausschlag, Reizung oder Rötung (und selten Hautschäden) an der Injektionsstelle,
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen (was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann), verminderte Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (was Sie anfälliger für verschiedene Infektionen macht),
- Schmerzen in den Gelenken und der Muskulatur, Muskel- und Knochenschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut,
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann), geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), Durst,
- Verhaltensstörung oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere gerichtet), Unruhe (Agitiertheit), Nervosität, Schläfrigkeit, schlechtes Schlafen, ungewöhnliche Träume, mangelndes Interesse an Aktivitäten einschließlich am Sex, Erektionsstörungen, gesteigerter Appetit, Verwirrtheit, zitternde Hände, Koordinationsschwäche, Drehschwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Kribbeln, gesteigertes oder vermindertes Tastgefühl, Muskelsteifheit, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkentzündung, Migräne, vermehrtes Schwitzen,
- Augenschmerzen oder -infektionen, verschwommenes Sehen, trockenes oder tränendes Auge, Hörstörungen/Hörverlust, Ohrenklingeln,
- Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen des Atemtraktes, verstopfte oder laufende Nase, Schwierigkeiten beim Sprechen, Nasenbluten, Fieberbläschen (Herpes simplex), Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Infektion am Ohr/Ohrenschmerzen,
- Magenverstimmung, Sodbrennen, Rötung oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, rotes Zahnfleisch oder Zahnfleischbluten, Verstopfung, Blähungen (Flatulenz), Völlegefühl, Hämorrhoiden, wunde Zunge, Geschmacksveränderungen, Zahnprobleme, massiver Flüssigkeitsverlust, Lebervergrößerung,
- Schuppenflechte (Psoriasis), Sonnenlichtempfindlichkeit, Hautausschlag mit erhabenen, fleckigen Bereichen, Hautrötung oder Hautstörungen, geschwollenes Gesicht, geschwollene Hände oder Füße, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne, Nesselsucht, abnormale Haarstruktur, Nagelveränderungen, Schmerzen an der Injektionsstelle,
- Menstruationsstörungen, unregelmäßige Menstruation, Ausfall der Menstruation, ungewöhnlich starke oder lange Menstruation, Probleme an den Eierstöcken oder der Scheide, Schmerzen in der Brust, Sexualprobleme, Reizung der Prostatadrüse, gesteigerter Harndrang,
- Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen auf der rechten Seite im Bereich Ihrer Rippen, Unwohlsein, niedriger oder hoher Blutdruck, Ohnmachtsgefühl, Hitzewallungen, Herzklopfen, schneller Herzschlag.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Selbstmord, Selbstmordversuch, Gedanken, sich selbst schaden zu wollen, Panikattacke, Wahnvorstellungen, Halluzinationen,
- Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel, Herzattacke, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen und Diabetes mellitus,
- weiße Ablagerungen auf der Netzhaut (Cotton-Wool-Herde).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Diabetische Ketoazidose (medizinischer Notfall aufgrund einer Ansammlung von Keton-Körpern im Blut als Folge einer außer Kontrolle geratenen Zuckerkrankheit),
- Krampfanfälle und bipolare Störungen (Störungen des Gemütszustandes charakterisiert durch sich abwechselnde Phasen von Traurigkeit und Erregung),
- Augenprobleme einschließlich Änderungen der Sehkraft, Schädigung der Netzhaut, Verengung/Verstopfung der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung am Auge,
- Herzmuskelschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen, Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), Entzündung und Abbau von Muskelgewebe und peripheren Nerven, Nierenprobleme,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen von Gelenken, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann weniger als 1 Behandelte von 10.000 betreffen):
- Aplastische Anämie, Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle), toxisch epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom/Erythema multiforme (ein Spektrum an Hautausschlägen mit unterschiedlichem Schweregrad bis hin zum Tod, die mit Bläschen im Mund, in der Nase, in den Augen und auf anderen Schleimhäuten sowie mit der Ablösung der betroffenen Hautareale verbunden sein können).
- Sehr selten trat im Zusammenhang mit alfa Interferonen Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Erythrozytenaplasie (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert). Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.
- Gesichtslähmung (Schwäche und Herabhängen einer Gesichtshälfte), schwere allergische Reaktionen wie Angioödem (eine allergische Hauterkrankung, die charakterisiert ist durch örtlich begrenzte Schwellungen der Haut und ihrer Unterhautschichten, der Schleimhäute und manchmal auch der inneren Organe), Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine autoimmun-entzündliche Krankheit, die die Augen, die Haut und die Ohrmembranen sowie die Hirn- und Rückenmarkshäute angreift), Veränderung der Zungenfarbe.
- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen.
- Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge).
- Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Viraferon der Fall.

Wenn Sie ein mit **HCV/HIV co-infizierter erwachsener Patient** sind, **der HAART erhält**, kann das Hinzufügen dieses Arzneimittels und Ribavirin das Risiko erhöhen für Laktatazidose, Leberversagen und das Entwickeln von Abnormalitäten des Blutes (verminderte Zahl an roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, verminderte Zahl an bestimmten weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutgerinnungszellen, sogenannte Thrombozyten).

Die folgenden anderen Nebenwirkungen (noch nicht oben aufgeführt) sind unter der Kombinationstherapie dieses Arzneimittels und Ribavirin-Kapseln (Erwachsene) bei mit HCV/HIV co-infizierten Patienten aufgetreten, die HAART erhielten:
- orale Candidose (Mundsoor),
- gestörter Fettstoffwechsel,
- verminderte CD4-Lymphozytenzahl,
- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- diverse Veränderungen von Blut-Laborwerten.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen sind bei **Kindern und Jugendlichen** aufgetreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelter von 10 betreffen):
- Appetitverlust, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen,

- Haarausfall, Hauttrockenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Rötung an der Injektionsstelle,
- Reizbarkeit, Müdigkeitsgefühl, Unwohlsein, Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Schwächegefühl, Rückgang der Wachstumsrate (altersgemäße Körpergröße und altersgemäßes Körpergewicht),
- verminderte Anzahl der roten Blutzellen, was Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel verursachen kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):
- Pilzinfektion, Erkältung, Fieberbläschen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion am Ohr, Husten, Halsschmerzen, Kältegefühl, Augenschmerzen,
- verminderte Anzahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, geschwollene Drüsen (vergrößerte Lymphknoten), veränderte Blutwerte bei Schilddrüsenbefunden, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Drang oder Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitiertheit), Zorn, Stimmungsschwankungen, Nervosität oder Unruhe, Depression, Angstgefühl, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, emotionale Instabilität, schlechtes Schlafen, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten,
- Veränderung des Geschmackssinns, Durchfall, Magenverstimmung, Schmerzen im Mund,
- Ohnmacht, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Hitzewallungen, Nasenbluten,
- wunde Stellen im Mund, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Hautausschlag, Hautrötung, Jucken, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Akne,
- Rückenschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Trockenheit, Schmerz, Hautausschlag, Reizung oder Jucken an der Injektionsstelle.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, veränderter Harndrang, Eiweiß-Ausscheidung im Harn, schmerzhafte Menstruation,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), Entzündung der Magenschleimhaut und der Darmschleimhaut, Zahnfleischentzündung, Vergrößerung der Leber,
- Verhaltensstörung, Gemütsschwankung, Angstgefühl, Alptraum, Zittern, Verminderung des Tastsinns, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, ausstrahlende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven, Schläfrigkeit,
- Blutungen der Bindehaut (Schleimhaut auf der Innenfläche der Augenlider), juckende Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit,
- niedriger Blutdruck, Blässe, Nasenbeschwerden, laufende Nase, keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb,
- Hautrötung, -schwellung, -schmerzen, Gürtelrose, Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautverfärbungen, Abschuppung der Haut, Verkürzung von Muskelgewebe, Muskelzucken, Schmerzen im Gesicht, Bluterguss.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Hinweis für erwachsene Patienten, denen eine Kombinationstherapie bestehend aus diesem Arzneimittel, Boceprevir und Ribavirin verordnet wurde: Bitte lesen Sie den jeweiligen Abschnitt "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist ViraferonPeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die zubereitete Lösung (die Lösung, die Sie durch Mischen des Pulvers und der Flüssigkeit in dem Fertigpen hergestellt haben) nach der Zubereitung sofort oder innerhalb von 24 Stunden, falls sie im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahrt wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie farbliche Veränderungen des Pulvers, das weiß sein sollte, bemerken.
Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Anwendung sind der ViraferonPeg-Fertigpen (CLEARCLICK) sowie etwaige nicht verwendete darin enthaltene Lösung zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ViraferonPeg enthält

- Der Wirkstoff ist: Peginterferon alfa-2b.
  Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b berechnet auf einer Proteinbasis.
  Jeder Fertigpen enthält 150 Mikrogramm / 0,5 ml der Lösung, wenn diese wie empfohlen zubereitet wurde.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Pulver: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Sucrose und Polysorbat 80
  Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie ViraferonPeg aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen(CLEARCLICK).
Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich zusammen in einer Zwei-Kammer-Patrone, eingebaut in einen Fertigpen zur Einmalanwendung.

ViraferonPeg wird in unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:
- 1 Fertigpen mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  1 Nadel („Aufsatznadel“)
  2 Reinigungstupfer;;
- 4 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  4 Nadeln („Aufsatznadeln“)
  8 Reinigungstupfer;
- 12 Fertigpens mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,
  12 Nadeln
  24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

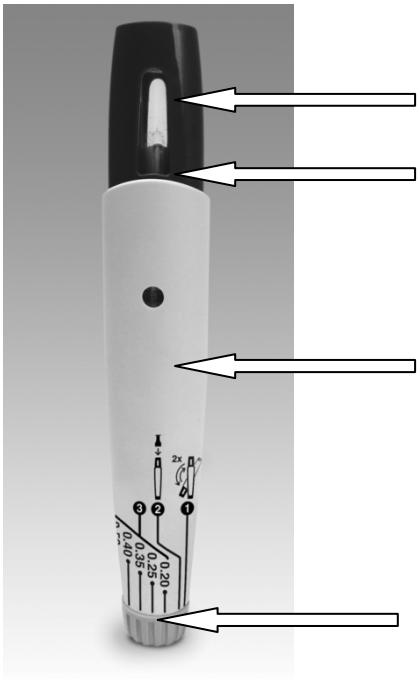
ANHANG ZUR GEBRAUCHSINFORMATION

Wie der ViraferonPeg Fertigpen anzuwenden ist
Die folgenden Hinweise erklären Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel mit dem vorgefüllten Fertigpen selbst verabreichen können. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig und befolgen Sie diese Schritt-für-Schritt. Ihr/e Arzt / Ärztin bzw. seine /ihre Assistentin werden Ihnen zeigen, wie die Anwendung durchzuführen ist. Wenden Sie das Arzneimittel erst an, wenn Ihnen die Anwendung klar ist. Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Vorbereitung
- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Oberfläche wie beispielsweise einen Tisch.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank. Kontrollieren Sie das Datum, das auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ aufgedruckt ist, um sicherzustellen, dass das Verfallsdatum noch nicht erreicht ist. Falls das Verfallsdatum bereits überschritten wurde, dürfen Sie den Fertigpen nicht mehr verwenden.
- Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Karton.
- Legen Sie den Fertigpen auf eine ebene, saubere Oberfläche und warten Sie bis dieser Raumtemperatur angenommen hat (aber nicht mehr als 25 C°). Dies kann bis zu 20 Minuten dauern.
- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Seife und warmem Wasser. Halten Sie den Arbeitsbereich, Ihre Hände und die Injektionsstelle sauber, um so das Infektionsrisiko zu verringern.

Folgende Teile, die in der Packung enthalten sind, werden benötigt:

- ein Fertigpen (CLEARCLICK)
- eine Nadel („Aufsatznadel“)
- zwei Alkoholtupfer



„Aufsatznadel“

1. Mischen
- Halten Sie den Fertigpen aufrecht mit dem Einstellring nach unten.

- Stellen Sie den Einstellring auf 1 (siehe Abbildung 1). Beim Einrasten kann ein leises "Klickgeräusch" hörbar sein.

Abbildung 1

- ZUM MISCHEN DEN FERTIGPEN NICHT SCHÜTTELN. Drehen Sie den Fertigpen zum Mischen zweimal vorsichtig von oben nach unten (siehe Abbildung 2).

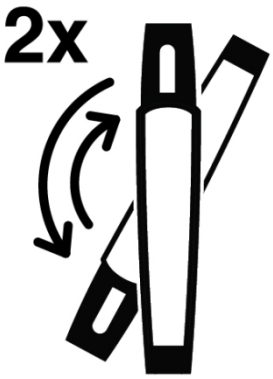


Abbildung 2

- Sehen Sie durch das Sichtfenster. Die Lösung sollte vor der Anwendung klar und farblos sein. Es können Blasen zu sehen sein, was aber normal ist. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn diese verfärbt ist oder Partikel enthält.

2. Nadel aufsetzen

- Stellen Sie den Einstellring auf 2 (siehe Abbildung 3). Ein leises "Klickgeräusch" kann hörbar sein.

Abbildung 3

- Wischen Sie den Bereich, an dem die Nadel aufgesetzt wird, mit einem Alkoholtupfer ab (siehe Abbildung 4).

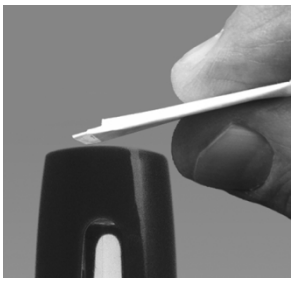


Abbildung 4

- Entfernen Sie vor dem Aufsetzen der Nadel auf den Fertigpen das gelbe Papier von der Aufsatznadel (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

- Halten Sie den Fertigpen in aufrechter Position gut fest und drücken Sie die Nadel in gerader Richtung fest nach unten (siehe Abbildung 6). Beim Druck auf die Aufsatznadel kann ein leises Sauggeräusch hörbar sein.

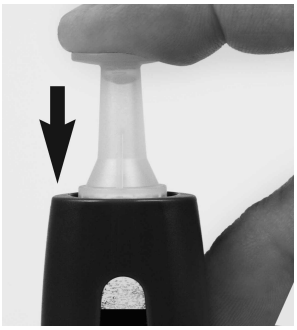


Abbildung 6

- Entfernen Sie die Nadelkappe. Es kann sein, dass etwas Flüssigkeit aus der Nadel austritt (siehe Abbildung 7). Dies ist normal.

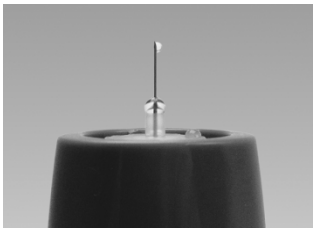


Abbildung 7

3. Einstellen der Dosis

- Stellen Sie den Einstellring auf **die Ihnen verschriebene Dosis ein** (siehe Abbildung 8). Während der Einstellung können leise Klickgeräusche zu hören sein.
  Anmerkung: Der Nadelschutz wird beim Einstellen automatisch mit einem Klick HERAUSSPRINGEN (siehe Abbildung 9). Sie können vor der Verabreichung jede beliebige Dosis einstellen.

Abbildung 8 **Abbildung 9**

Der Fertigpen ist nun betriebsbereit

- Wählen Sie eine Einstichstelle am Bauch oder Oberschenkel aus. Vermeiden Sie den Bereich des Bauchnabels und der Taille. Wenn Sie sehr schlank sind, wählen Sie am besten immer den Oberschenkel. Sie sollten jedes Mal eine andere Stelle zur Selbstinjektion nehmen. Injizieren Sie ViraferonPeg nicht an Stellen, an denen die Haut gereizt, gerötet, verletzt, infiziert oder vernarbt ist oder sie Dehnungsstreifen oder Knötchen hat.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den entsprechenden Hautbereich an der Luft trocknen.
- Bilden Sie eine Hautfalte mit einem locker sitzenden Hautbereich an der Körperstelle, die Sie für die Anwendung gereinigt haben.
- Drücken Sie den Fertigpen gegen die Haut wie in Abbildung 10 gezeigt. Der Nadelschutz wird automatisch zurückgleiten, damit das Medikament über die Nadel gespritzt werden kann.
- **Halten Sie den Fertigpen für die Dauer von 15 Sekunden gegen die Haut gedrückt.**
  Anmerkung: Der Fertigpen wird über einen Zeitraum von bis zu 10 Sekunden leise klicken und pulsieren – abhängig von Ihrer Dosis. Die 5 zusätzlichen Sekunden Wartezeit stellen sicher, dass die Dosis vollständig verabreicht wird.
  Danach können Sie den Fertigpen abnehmen.
  Anmerkung: Wenn der Fertigpen einmal von der Haut entfernt worden ist, wird der Nadelschutz in seiner Position eingerastet bleiben.

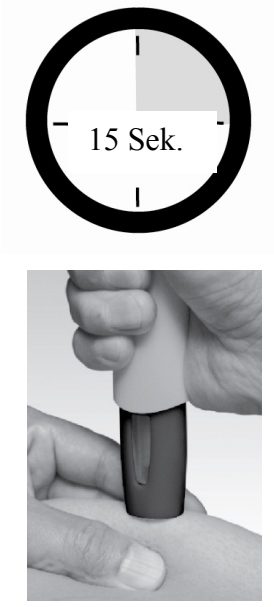


Abbildung 10: Oberschenkel-Injektion

Entsorgung des Injektionsmaterials
Der Fertigpen, die Nadel und das gesamte Material für die Anwendung sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden. Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen sicher in einem verschließbaren Behälter. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder bei Ihrem Apotheker nach einem geeigneten Behälter.