

# **SICHERHEITSHINWEISE FÜR DIE VERORDNUNG VON VICTRELIS ▼ (BOCEPREVIR)**

**Die Fachinformation ergänzende Sicherheitshinweise zu Auftreten und Management von**

- **Anämie**
- **Neutropenie**
- **Thrombozytopenie**
- **Panzytopenie**

**Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Boceprevir wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Boceprevir zu erhöhen.**

**Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Boceprevir verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.**

- ▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende der Broschüre.**

## **SICHERHEITSHINWEISE FÜR DIE VERORDNUNG VON VICTRELIS**

### **INDIKATION**

Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

**Die Behandlung mit Victrelis sollte von einem in der Therapie der chronischen Hepatitis C erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.**

## ANÄMIE

Bei bis zu 30 % der wegen chronischer Hepatitis C mit Peginterferon und Ribavirin behandelten Patienten tritt eine Anämie (definiert als Hb < 10 g/dl) auf<sup>1</sup>. Bereits die Monotherapie mit Peginterferon kann eine Knochenmarkdepression verursachen und zu einem Hb-Abfall um ca. 0,5 g/dl führen. Ribavirin bewirkt eine dosisabhängige Hämolyse, die zusammen mit der Knochenmark-depression unter Interferon und der Hemmung einer angemessenen Retikulozytenbildung zu einem Hb-Abfall um ca. 2–3 g/dl während der Kombinationstherapie führen kann.

In aktuellen Studien, die die Kombination von Peginterferon und Ribavirin untersuchten, wurde gezeigt, dass die Raten für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) bei anämischen Patienten um 8% -32% höher ausfallen als bei nicht anämischen Patienten<sup>2</sup>.

### Studienergebnisse

#### *Ergebnisse der Phase-3-Studien P05101 und P05216<sup>2</sup>*

- Eine Anämie (definiert als Hb < 10 g/dl) setzte unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin ab der 4. Behandlungswoche ein.
- Das Hinzufügen von Victrelis zur Kombinationstherapie von Peginterferon und Ribavirin in Behandlungswoche 4 ging mit einem weiteren Hb-Abfall um ca. 1 g/dl bis Behandlungswoche 8 einher.
- Der mittlere Abfall des Hb-Wertes war bei Patienten, die vorbehandelt waren, größer als bei Patienten, die therapienaiv waren.
- Eine Anämie wurde bei 49 % der Patienten unter der 3-fach-Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin beobachtet, im Vergleich zu 29 % der Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.
- Eine Reduktion der Ribavirin-Dosis aufgrund von Anämie wurde bei Patienten unter der 3-fach-Kombinationstherapie mit Victrelis doppelt so häufig erforderlich (26 %) wie unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (13 %).
- Der Anteil an Patienten, die für die Behandlung der Anämie zusätzlich Erythropoetin erhielten, betrug in den Victrelis-haltigen Studienarmen 43 %, im Vergleich zu 24 % der Patienten unter alleiniger Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin. Die Mehrzahl der Patienten erhielt Erythropoetin bei einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl (bzw. 6,2 mmol/l).
- Der Anteil an Patienten, die eine Bluttransfusion erhielten, betrug 3 % in den Victrelis-haltigen Studienarmen im Vergleich zu < 1 % der Patienten unter alleiniger Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

## Ergebnisse der Phase 3-Studie P06086<sup>2</sup>

- Beide Strategien zur Behandlung der Anämie: Ribavirin Dosisreduktion und die Gabe Erythropoese-stimulierender Substanzen, zeigten vergleichbare Wirksamkeit beim dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) nach 24 Wochen von 71,5 % in Behandlungsarm 1 (Ribavirin Dosisreduktion) und 70,9% im Behandlungsarm 2 (Erythropoese-stimulierende Substanzen). Das Sicherheitsprofil der Arme 1 und 2 war vergleichbar und konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil der 3-fach Kombinationstherapie. Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen war verbunden mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die Studie erlaubte den Einsatz von Erythropoetin sowohl für Patienten, die eine Ribavirin Dosisreduktion erhielten, als auch für Patienten, die bereits Erythropoetin erhielten. Daher ist diese Analyse faktisch kein randomisierter Vergleich. Es wurden keine Ausgangscharakteristika untersucht.
- Ribavirin-Dosisreduktion ist die bevorzugte Maßnahme zur Behandlung einer therapieinduzierten Anämie.

## Risikofaktoren für das Auftreten einer Anämie<sup>2</sup>

Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Anämie unter der Behandlung mit Victrelis sind weibliches Geschlecht, niedriger Ausgangswert für Hämoglobin und Alter über 40 Jahre. Dies gilt sowohl für therapienaive Patienten als auch für vorbehandelte Patienten. *Die Zugehörigkeit zur Ethnie mit schwarzer Hautfarbe ist ein weiterer Risikofaktor bei den vorbehandelten Patienten.*

## Monitoring<sup>3</sup>

Zu folgenden Zeitpunkten ist ein großes Blutbild zu erstellen:

- vor der Behandlung
- in Behandlungswoche 2
- in Behandlungswoche 4
- in Behandlungswoche 8
- in Behandlungswoche 12
- ferner ist das Blutbild nach klinischem Bedarf auch zu weiteren Zeitpunkten engmaschig zu überwachen.

## Therapeutische Konsequenzen

Bei einem Hb-Wert < 10 g/dl (bzw. < 6,2 mmol/l) wird eine Verringerung der Dosis oder das Unterbrechen der Anwendung von Ribavirin empfohlen.

Bei einem Hb-Wert < 8,5 g/dl (bzw. < 5,3 mmol/l) wird das Absetzen von Ribavirin empfohlen.

Die nachstehende Tabelle 1 enthält Empfehlungen zur Dosisanpassung für die Ribavirin-Präparate REBETOL<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> im Falle einer Anämie.

**Tabelle 1****Empfehlungen für die Dosisanpassung von REBETOL<sup>®</sup> - bzw. Copegus<sup>®</sup> zur Behandlung einer therapiebedingten Anämie<sup>4</sup>**

	Hämoglobin-Laborwerte	
	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Patienten ohne Vorliegen einer Herzerkrankung	Nur die Copegus <sup>®</sup> -Dosis auf 600 mg/Tag* verringern oder nur die REBETOL <sup>®</sup> -Tagesdosis verringern <sup>§</sup>	Abbruch der Ribavirin-Behandlung <sup>§</sup> Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden
Patienten mit bekannter stabiler Herzerkrankung in der Vorgeschichte	Nur die Copegus <sup>®</sup> -Dosis auf 600 mg/Tag* verringern oder nur die REBETOL <sup>®</sup> -Tagesdosis <sup>§</sup> verringern, wenn der Hb-Wert während der Behandlung über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitabschnitt $\geq$ 2 g/dl abgefallen ist (dauerhafte Dosisreduktion)	Abbruch der Ribavirin-Behandlung <sup>§</sup> , wenn der Hb-Wert trotz vierwöchiger Dosisreduktion < 12 g/dl beträgt. Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden

<sup>§</sup> Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste REBETOL<sup>®</sup>-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die eine REBETOL<sup>®</sup>-Dosis von 1.400 mg erhalten, hier soll die Dosis um 400 mg/Tag reduziert werden). Falls notwendig, ist eine zweite Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren REBETOL<sup>®</sup>-Dosis auf 600 mg täglich reduziert ist, erhalten eine 200-mg-Kapsel morgens und zwei 200-mg-Kapseln abends.

\* Patienten, deren Copegus<sup>®</sup>-Dosis auf 600 mg täglich reduziert ist, erhalten eine 200-mg-Tablette morgens und zwei 200-mg-Tabletten bzw. eine 400-mg-Tablette abends.

<sup>§</sup> Bei Normalisierung der Werte kann die Behandlung mit Ribavirin mit 600 mg täglich erneut eingeleitet und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf bis zu 800 mg täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung auf die ursprüngliche Dosis wird nicht empfohlen.

➤ In den klinischen Phase-3-Studien normalisierte sich die Hb-Konzentration innerhalb von 12 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung.

Das Beibehalten der antiviralen Therapie kann bei anämischen Patienten zu höheren SVR-Raten beitragen<sup>2</sup>. Eine Dosisreduktion von Vitreliis zur Behandlung der Anämie wird nicht empfohlen.

**Gemäß national geltender Leitlinien sollten zusätzliche Empfehlungen für die Behandlung der Anämie befolgt werden.**

## NEUTROPENIE

Die durch eine Knochenmarkdepression hervorgerufene Neutropenie ist eine der häufigsten Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Peginterferon mit Ribavirin. In der Literatur lag der prozentuale Anteil aufgetretener Neutropenien bei Patienten unter Hepatitis C Therapie zwischen 13 bis 45%. Das Auftreten einer Neutropenie in Verbindung mit der Peginterferon/Ribavirin Therapie beruht hauptsächlich auf Effekten der Knochenmarkdepression.

### Studienergebnisse

- Das Hinzufügen von Victrelis zu der Kombinationstherapie von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhöht das Risiko einer Neutropenie (23 % der Patienten) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (18 % der Patienten).
- Das Hinzufügen von Victrelis zu der Kombinationstherapie von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhöht das Risiko einer Neutropenie der Grade 3–4 (Neutrophilenzahl  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) von 17 % auf 29 % .
- 7 % der Patienten unter der Tripeltherapie hatten eine Agranulozytose (Neutrophilenzahl  $< 0,5 \times 10^9/l$ , Neutropenie des Grades 4), verglichen mit 4 % der Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.
- Die Häufigkeit an schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen war in den Victrelis-haltigen Studienarmen tendenziell höher als in der Vergleichsgruppe<sup>3</sup>.
- Im Vergleich zur Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-**2b** und Ribavirin war die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-**2a** und Ribavirin mit einer höheren Neutropenierate (einschließlich Neutropenie des Grades 4) und einer höheren Infektionsrate<sup>3</sup> assoziiert.
- Bei insgesamt 96 % der neutropenischen Patienten (97 % der Patienten, die Victrelis erhalten hatten) trat nach Einschätzung des Prüfers eine Erholung ein.

### Agranulozytose (absolute Neutrophilenzahl $< 500/mm^3$ ) bei Patienten unter Victrelis-Therapie

In der Kohorte eines französischen „Early Access“-Programms zur Untersuchung zirrhotischer Patienten wurde durch eine Analyse nach 16 Wochen Behandlung festgestellt, dass bei 3,4% der Patienten, die Victrelis erhielten, eine Agranulozytose auftrat<sup>5</sup>. In einem weiteren prospektiven, multizentrischen, nationalen Register in Spanien, das Patienten mit Zirrhose untersuchte, wurde durch eine Analyse nach 12 Wochen Behandlung eine Agranulozytose bei 4,9% der Patienten unter Victrelis beobachtet<sup>6</sup>. In den klinischen Phase-3-Studien zu Victrelis<sup>7</sup>, wurden bei Patienten die Victrelis , Peginterferon-alfa-2b und Ribavirin erhielten etwa zwei- bis dreimal mehr Fälle von Agranulozytose beobachtet als bei denen, die nur Peginterferon-alfa-2b und Ribavirin erhielten (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2**

**Kumulierte Agranulozytose-Fälle aus den Phase-3-Studien zu Victrelis, nach der Art des gegebenen Peginterferon alfa**

	Kontrollarm n (%)		Arm mit Dreifachkombinationstherapie n (%)	
	Ribavirin + PegIFN alfa-2a n=67	Ribavirin + PegIFN alfa-2b n=547	Victrelis + Ribavirin + PegIFN alfa-2a n=134	Victrelis + Ribavirin + PegIFN alfa-2b n=2403
<b>Agranulozytose</b>				
<b>Neutrophilenzahl &lt;500/mm<sup>3</sup></b>	<b>2 (3)</b>	<b>22 (4)</b>	<b>19 (14)</b>	<b>217 (9)</b>

Bei Patienten (n=236), die die vordefinierten Kriterien für eine Agranulozytose erfüllten und unter Dreifachkombinationstherapie mit Victrelis, Peginterferon alfa-2b und Ribavirin waren, wurde in 96 Fällen (41%) therapiebedingte Infektionen oder anhaltende Infektionen festgestellt. Bei Patienten (n=24), die die vordefinierten Kriterien für eine Agranulozytose erfüllten und unter Therapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b waren, wurde in 7 Fällen (29%) therapiebedingte Infektionen oder anhaltende Infektionen festgestellt. In diesen Studien trat kein tödlich verlaufener Fall bei den Patienten, bei denen eine Agranulozytose berichtet wurde, auf.

Nach Markteinführung<sup>1</sup> wurden Fälle von Agranulozytose (ANC < 500/mm<sup>3</sup>) gemeldet. Darunter waren einige schwerwiegende Fälle von Agranulozytose einschließlich Infektionen und Sepsis. Diese Ereignisse standen in zeitlichem Zusammenhang; allerdings konnten aufgrund der Limitationen bei Beobachtungsstudien nach Markteinführung die Kausalitäten nicht geklärt werden.

### **Monitoring<sup>3</sup>**

Zu folgenden Zeitpunkten ist ein großes Blutbild zu erstellen:

- vor der Behandlung
- in Behandlungswoche 2
- in Behandlungswoche 4
- in Behandlungswoche 8
- in Behandlungswoche 12
- ferner ist das Blutbild nach klinischem Bedarf auch zu weiteren Zeitpunkten engmaschig zu überwachen.

Infektionen sind unverzüglich zu beurteilen und zu behandeln.

<sup>1</sup> Limitationen sind: freiwillige Dokumentation, Vollständigkeit und/oder Qualität der Information, sowie fehlende Möglichkeit die Häufigkeit und die Vorhersagbarkeit der Nebenwirkung abzuschätzen, da die Gesamtzahl der Behandelten fehlt.

## Therapeutische Konsequenzen

Tabelle 3 enthält Empfehlungen für die Dosisanpassung von Peginterferon alfa auf Grundlage der Laborwerte zu der Neutrophilenzahl.

**Tabelle 3**  
**Empfehlungen für die Dosisanpassung von Peginterferon alfa**  
**(auf Grundlage der Neutrophilenzahl)**

	Laborwerte zu der <u>Neutrophilenzahl</u>	
	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Pegasys <sup>®</sup> (Peginterferon alfa-2a)	Dosisreduktion empfohlen <sup>§</sup>	Absetzen der Behandlung, bis sich die Neutrophilenzahl auf > 1 x 10 <sup>9</sup> /l erholt hat.* Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden
PegIntron <sup>®</sup> (Peginterferon alfa-2b)	Dosisreduktion empfohlen <sup>§</sup>	Absetzen der Kombinationstherapie, bis sich die Neutrophilenzahl auf > 1 x 10 <sup>9</sup> /l erholt hat.* Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden
<p><sup>§</sup> Die PegIntron<sup>®</sup>-Dosis ist in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite PegIntron<sup>®</sup>-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen.</p> <p>*Die Behandlung mit Pegasys<sup>®</sup> sollte zunächst mit einer Dosis von 90 µg wieder aufgenommen und die Neutrophilenzahl überwacht werden.</p>		

Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen der Dosis von Peginterferon alfa enthalten die Fachinformationen zu Peginterferon alfa (PegIntron<sup>®</sup> und Pegasys<sup>®</sup>).



## THROMBOZYTOPENIE

Ein Zusammenhang zwischen chronischer Hepatitis C und Thrombozytopenie (reduzierte Anzahl an Thrombozyten) ist aus der Fachliteratur bekannt. Hierbei wird die Häufigkeit an Thrombozytopenien mit 8,1–15,3 % angegeben<sup>8,9,10</sup>.

Das Risiko einer Thrombozytopenie ist unter der Behandlung mit Interferon erhöht. Nach klinischen Studien sinkt die mittlere Thrombozytenzahl während der Behandlung vom individuellen Ausgangswert auf einen Tiefststand, der zwischen den Behandlungswochen 12 und 48 erreicht wird. In der Regel wird das Ausgangsniveau bis zur Nachbeobachtungswoche 24 wieder annähernd erreicht.

### Studienergebnisse

- Bei 3% der Patienten unter Kombinationstherapie mit Victrelis im Vergleich zu 1 % der Patienten unter alleiniger Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin entwickelte sich eine Thrombozytopenie.
- Gegenüber dem Ausgangswert fiel die Thrombozytenzahl unter der Tripeltherapie deutlicher ab. Allerdings blieb die mittlere Thrombozytenzahl stets deutlich über  $100 \times 10^9/l$ . Nach dem Absetzen der Behandlung erreichte die Thrombozytenzahl bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit wieder nahezu den Ausgangswert.
- In beiden Behandlungsarmen war das Risiko für das Auftreten einer Thrombozytopenie der Grade 3–4 bei Patienten mit einer Leberzirrhose erhöht.
- Ein Bericht einer lebensbedrohlichen, mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Thrombozytopenie wurde im Studienarm der nicht vorbehandelten Patienten unter Victrelis/Peginterferon alfa-2b und Ribavirin beschrieben.

### Monitoring<sup>3</sup>

Es ist ein großes Blutbild zu erstellen und die Thrombozytenzahl ist zu überwachen:

Zu folgenden Zeitpunkten ist ein großes Blutbild zu erstellen:

- vor der Behandlung
- in Behandlungswoche 2
- in Behandlungswoche 4
- in Behandlungswoche 8
- in Behandlungswoche 12
- ferner ist das Blutbild nach klinischem Bedarf auch zu weiteren Zeitpunkten engmaschig zu überwachen.

## Therapeutische Konsequenzen

Tabelle 4 enthält Empfehlungen für die Dosisanpassung von Peginterferon alfa auf der Grundlage der Laborwerte zu der Thrombozytenzahl.

**Tabelle 4**

Empfehlungen für die Dosisanpassung von Peginterferon alfa  
(auf Grundlage der Thrombozytenzahl)

	Laborwerte zu der <u>Thrombozytenzahl</u>	
	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l
Pegasys <sup>®</sup> (Peginterferon alfa-2a)	Dosisreduktion empfohlen* <sup>§</sup>	Abbruch der Behandlung. Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden
PegIntron <sup>®</sup> (Peginterferon alfa-2b)	Dosisreduktion empfohlen* <sup>§</sup>	Absetzen der Kombinationstherapie. Vitreliis nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin anwenden
<sup>§</sup> Die PegIntron <sup>®</sup> -Dosis ist in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite PegIntron <sup>®</sup> -Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen.  *Bei einer Thrombozytenzahl < 50 x 10 <sup>9</sup> /l wird eine Dosisreduktion von Pegasys <sup>®</sup> auf 90 µg empfohlen. Ein Absetzen der Therapie wird empfohlen, wenn die Thrombozytenzahl auf < 25 x 10 <sup>9</sup> /l abfällt.		

Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen der Dosis von Peginterferon alfa enthalten die Fachinformationen zu Peginterferon alfa (PegIntron<sup>®</sup> und Pegasys<sup>®</sup>).

## Panzytopenie

### *Panzytopenie bei Patienten unter Victrelis-Therapie*

In den Phase-3-Studien zu Victrelis<sup>2</sup> wurde über mehr Fälle von Panzytopenie berichtet bei Patienten, die Victrelis und Peginterferon alfa plus Ribavirin erhielten als bei Patienten, die nur Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten (unabhängig davon, welche Art von Peginterferon alfa gegeben wurde (Tabelle 5)).

**Tabelle 5**

**Kumulierte Panzytopeniefälle aus Phase-3-Studien zu Victrelis nach der Art des gegebenen Peginterferon alfa**

	Kontrollarm n (%)		Arm mit Dreifachkombinationstherapie n (%)	
	Ribavirin + PegIFN alfa-2a n=67	Ribavirin + PegIFN alfa-2b n=547	Victrelis + Ribavirin + PegIFN alfa-2a n=134	Victrelis + Ribavirin + PegIFN alfa-2b n=2403
<b>Panzytopenie</b>				
<b>Hämoglobin &lt;10g/dl und Neutrophilenzahl &lt;1000/mm<sup>3</sup> und Thrombozytenzahl &lt;100 x 10<sup>9</sup>/l</b>	7 (10)	12 (2)	25 (19)	210 (9)

Bei Patienten (n=235), die die vordefinierten Kriterien für eine Panzytopenie erfüllten und Boceprevir/Ribavirin und eine Form von Peginterferon alfa (2a und 2b) erhielten, wurden 98 Fälle (42%) einer Infektion oder anhaltende Infektionen unter Therapie festgestellt. Bei Patienten, die die vordefinierten Kriterien für eine Panzytopenie erfüllten und unter Therapie mit Ribavirin und einer Form von Peginterferon alfa (n=19) waren, wurde in 8 Fällen (42%) eine Infektion oder anhaltende Infektionen unter der Therapie festgestellt. In diesen Studien trat kein tödlich verlaufener Fall bei den Patienten, bei denen eine Panzytopenie berichtet wurde, auf.

Nach Markteinführung<sup>2</sup> wurden Fälle von Panzytopenie (Hämoglobin  $\leq$  10g/dl, Thrombozytenzahl  $100.000/\text{mm}^3$  und ANC  $\leq$   $1000/\text{mm}^3$ ) gemeldet. Darunter waren einige schwerwiegende Fälle von Panzytopenie einschließlich Infektionen, Sepsis und Blutungsereignissen. Diese Ereignisse standen in zeitlichem Zusammenhang; allerdings konnten aufgrund der Limitationen bei Beobachtungsstudien nach Markteinführung die Kausalitäten nicht geklärt werden.

<sup>2</sup> Limitationen sind: freiwillige Dokumentation, Vollständigkeit und/oder Qualität der Information, sowie fehlende Möglichkeit die Häufigkeit und die Vorhersagbarkeit der Nebenwirkung abzuschätzen, da die Gesamtzahl der Behandelten fehlt.

### **Monitoring<sup>3</sup>**

Vor und während der Victrelis-Therapie ist ein großes Blutbild (inklusive Leukozyten) zu erstellen.

Zu folgenden Zeitpunkten ist ein großes Blutbild zu erstellen:

- vor der Behandlung
- in Behandlungswoche 2
- in Behandlungswoche 4
- in Behandlungswoche 8
- in Behandlungswoche 12
- ferner ist das Blutbild nach klinischem Bedarf auch zu weiteren Zeitpunkten engmaschig zu überwachen.

### **Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen**

Vermutete Nebenwirkungen sollten MSD

per Telefon: 0800 673 673 673

per Fax: 089 4561- 1352

oder per E-Mail: [arzneimittelsicherheit@msd.de](mailto:arzneimittelsicherheit@msd.de)  
mitgeteilt werden.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

Weitere Informationen stehen auch unter [www.hepatitis.de](http://www.hepatitis.de) zur Verfügung.

## Literatur

1. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, *et al.* Hepatitis C virus treatment-related anaemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010;139:1602-1611.
2. Interne Daten. Klinische Sonderberichte P05101, P05216 und P06086 (klinische Prüfungen der Phase III zu Boceprevir). 20. und 22. Oktober 2010.
3. Fachinformation zu REBETOL.
4. Fachinformation zu Victrelis.
5. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, *et al.* Triple therapy in treatment experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the French early access programme (anrs co20-cupic) - nct01514890, 2013
6. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antoran B, Larrubia JR, Gea F, Revilla JDL, *et al.* Efficacy and safety of triple-therapy with peginterferon-ribavirin, and boceprevir as compassionate-use in Spanish patients with hepatitis c genotype 1 with severe fibrosis: interim-analysis at 12 weeks [Abstract]. *J Hepatol* 2013;58: S326-S327.
7. Data on file. P03523, P05216, P05101, P05514, P06086, and P05685
8. Louie *et al.* Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis*, 2011, 18, 1–7.
9. Nachnani *et al.* Predictors of hematological abnormalities in patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ann Hematol* 2010. 89:121–125.
10. Ridruejo *et al.* Efficacy, tolerability and safety in the treatment of chronic hepatitis C with combination of PEG-Interferon – Ribavirin in daily practice. *Annals of Hepatology*. 2010 9(1):46-51.



© MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1, 85540 Haar  
[www.msd.de](http://www.msd.de)  
Alle Rechte vorbehalten