Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Ribavirin Teva Pharma B.V. Tablette enthält 400 mg Ribavirin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Hellrosa bis rosa (Prägung “R” auf der einen und “400” auf der anderen Seite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Teva Pharma B.V. ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin-Monotherapie darf nicht angewendet werden.
Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor.

Naive Patienten

- ***Erwachsene:*** Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche): Ribavirin Teva Pharma B.V. ist, in Kombination mit Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, 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).

Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Nonresponder bzw. Relapser)

- *Erwachsene:* Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben(siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Ribavirin Teva Pharma B.V. muss in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet werden.
Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Interferon alfa-2b ist für Informationen zur Verschreibung des jeweiligen Produktes ebenfalls zu beachten.

Zu verabreichende Dosierung

Die Dosierung von Ribavirin Teva Pharma B.V. basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (Tabelle 1).

Erwachsene:

Die Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis basiert auf dem Gewicht des Patienten (Tabelle 1).
Ribavirin Teva Pharma B.V. muss in Kombination mit Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl des Kombinations-Dosierungsschemas hängt von der Charakteristik des Patienten ab. Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Ribavirin Teva Pharma B.V. Dosierung basierend auf dem Körpergewicht

Gewicht des Patienten (kg)	***Tägliche Ribavirin-Dosis***	***Anzahl der 400 mg Tabletten****
<65	800 mg	4 x 200 mg[a]
65-80	1,000 mg	5 x 200 mg[b]
81-105	1,200 mg	6 x 200 mg[c]
>105	1,400 mg	7 x 200 mg[d]

[a]: 2 morgens, 2 abends
[b]: 2 morgens, 3 abends
[c]: 3 morgens, 3 abends
[d]: 3 morgens, 4 abends

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

* ***Zur Beachtung:*** Bei Tagesdosen von 800 mg können 2 x 200 mg Tabletten durch 1 x 400 mg Tablette ersetzt werden.

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien wird empfohlen, dass Patienten mindestens sechs Monate behandelt werden. Während dieser klinischen Studien, in denen Patienten über die Dauer von einem Jahr behandelt wurden, war es unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach sechs Monaten Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze sechs Monate nach Absetzen der Behandlung).

Dauer der Behandlung – Naive Patienten

- ***Genotyp Non-1:*** Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter >40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dauer der Behandlung – Behandlungswiederholung

- ***Genotyp 1:*** Die Behandlung sollte für weitere sechs Monate (d.h. Gesamtdauer 1 Jahr) bei Patienten fortgesetzt werden, die einen negativen HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung zeigen.
- ***Genotyp Non-1:*** Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter >40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Kinder und Jugendliche:

Anmerkung: Für Patienten, die <47 kg wiegen, oder keine Tabletten schlucken können, steht eine Ribavirin-Lösug zur Verfügung und sollte entspechend eingesetzt werden

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird für Ribavirin Teva Pharma B.V. anhand des Körpergewichts und für Interferon alfa-2b anhand der Körperoberfläche bestimmt.

Anzuwendende Dosierung für die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b:

In den in dieser Population durchgeführten klinischen Studien wurden Ribavirin und Interferon alfa-2b in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag bzw. 3 Million Internationale einheiten (Mio I.E.)/m^2 dreimal in der Woche verabreicht (Tabelle 2).

Tabelle 2 Ribavirin Teva Pharma B.V. Dosierung basierend auf dem Körpergewicht bei Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen

Gewicht des Patienten (kg)	***Tägliche Ribavirin-Dosis***	***Anzahl der 400 mg Tabletten****
47-49	600 mg	3 x 200 mg Tabletten[a]
50-65	800 mg	4 x 200 mg Tabletten[b]
>65		Siehe bitte Dosierung für Erwachsene (Tabelle 1)

[a]: 1 morgens, 2 abends

[b]: 2 morgens, 2 abends

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

* ***Zur Beachtung:*** Bei Tagesdosen von 800 mg, können 2 x 200 mg Tabletten durch 1 x 400 mg Tablette ersetzt werden.

Dauer der Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt 24 Wochen.

Dosierungsänderung für alle Patienten

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b auf, ist die Dosierung eines jeden Arzneimittels entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt (siehe Richtlinien zur Dosierungsänderung, Tabelle 3). Da die Einhaltung der empfohlenen Dosierung für den Erfolg der Therapie wichtig sein kann, sollte die Dosis so nah wie möglich an der empfohlenen Standarddosis gehalten werden. Der potentielle negative Einfluss einer Dosisreduktion von Ribavirin auf die Wirksamkeit konnte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3 Richtlinien für die Dosisänderung auf Grundlage von Laborparametern

Laborwerte	Nur die tägliche Ribavirin-Dosis reduzieren (siehe Anmerkung 1), wenn:	Nur Interferon alfa-2b reduzieren (siehe Anmerkung 2), wenn:	Absetzten der Kombinationstherapie, wenn der unten stehende Wert gemessen wird**:
Haemoglobin	<10 g/dl	-	<8.5 g/dl
Erwachsene: Haemoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	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

Kinder und Jugendliche: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt 4.4)			
Leukozyten	-	<1.5 x 10^9/l	<1.0 x 10^9/l
Neutrophile	-	<0.75 x 10^9/l	<0.5 x 10^9/l
Thrombozyten	-	<50 x 10^9/l (Erwachsene) <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 (Erwachsene) >5 mg/dl (über >4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden)
Serumkreatinin	-	-	>2.0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Ribavirin absetzen, wenn CrCl <50 ml/Minute
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase-Werte (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und >10 x ONG* oder 2 x Ausgangswert und >10 x ONG*

* Obere Normgrenze

** Für Dosisanpassung und Therapieabbruch Fachinformation für Interferon alfa-2b beachten

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

* Verteilt auf zwei Dosen täglich, morgens und abends. Die Patienten sollten eine 200 mg Tablette morgens und entweder zwei 200 mg Tabletten oder eine 400 mg Tablette abends einnehmen.

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin Teva Pharma B.V.-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 Teva Pharma B.V.-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin Teva-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200 mg Tablette am Morgen und zwei 200 mg Tabletten am Abend.

Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten, Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Interferon alfa-2b auf die Hälfte zu reduzieren.

Besondere Behandlungsgruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund einer offensichtlichen Verminderung der Kreatinin-Clearance verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Ribavirin zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf >2,0 mg/dl steigt (Tabelle 3), müssen Ribavirin und Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Ribavirin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig. Die Anwendung von Ribavirin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dekompensierter Zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere (≥65 Jahre)

Anscheinend gibt es keine signifikante, altersbedingte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ribavirin. Trotzdem muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit Ribavirin untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren

Ribavirin Teva Pharma B.V. kann in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform basiert auf individuellen Merkmalen des Patienten. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit anderen Formen von Interferonen (d.h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

HCV/HIV-coinfizierte Patienten

Patienten, die eine Therapie mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zusammen mit

Ribavirin und Interferon alfa-2b erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für mitochondriale Toxizität, Laktatazidose und hepatische Dekompensation ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). Bitte beachten Sie ebenfalls die entsprechende Fachinformation für antiretrovirale Arzneimittel.

Art der Anwendung

Die Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Mit Ribavirin Teva Pharma B.V. darf solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schweren, stark schwächenden Erkrankungen
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/Minute und/oder dialysepflichtigen Patienten.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klassifikation B oder C) oder dekompensierte Leberzirrhose.
- Hämoglobinopathien (z.B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).
- Die Therapie mit Peginterferon alfa-2b ist bei HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥6 kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche:

- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b:

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte.

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 Ribavirin Teva Pharma B.V.-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4% zu 1%) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störung, 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 Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen: Falls die Behandlung mit Ribavirin Teva Pharma B.V. in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin 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 > 15 Perzentilen in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen zudem auf eine beachtliche Wachstumshemmung (Abnahme > 15 Perzentilen in der Körpergrößenperzentilenkurve im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21% (n = 20) der Kinder hin, obwohl deren Behandlung bereits mehr als 5 Jahre zurück liegt. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

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 auf die Geschlechtsreife festgestellt werden.

Hämolyse

Bei bis zu 14% der erwachsenen Patienten und bis zu 7% der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf <10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres System

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte man vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm anfertigen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Behandlung zwingen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sind keine Daten verfügbar.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

Tritt eine akute Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) auf, muss Ribavirin Teva Pharma B.V. unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Ein vorübergehendes Auftreten von Hautausschlägen erfordert keine Unterbrechung der Therapie.

Augenveränderungen

Ribavirin wird als Kombinationstherapie mit alfa Interferonen angewendet. Von Retinopathie, einschließlich retinaler Hämorrhagien, Retina-Exsudaten, Papillenödem, optischer Neuropathie und retinalem Arterien- oder Venenverschluss, die in einem Verlust des Sehvermögens resultieren kann, wurde in der Kombiantionstherapie mit alfa Interferonen selten berichtet. Alle Patienten sollten bei Therapiebeginn einer Augenuntersuchung unterzogen werden. Jeder Patient, der über eine Verminderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, ist einer sofortigen und vollständigen Augenuntersuchung zu unterziehen. Patienten mit vorbestehenden ophthalmologischen Erkrankungen (z.B. diabetischer oder hypertensiver Retinopathie) sollten während der Kombinationstherapie mit alfa Interferonen periodischen ophthalmologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei Patienten mit Neuentwicklung oder Verschlechterung ophthalmologischer Erkran-

kungen ist die Kombinationstherapie mit alfa Interferonen abzubrechen.

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung ist bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

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

Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen

Annähernd 12% – 21% der Kinder, die mit Ribavirin und Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht pegyliert) behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 4% zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Interferon alfa-2b-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht pegyliert)-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenstörungen während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b und während der Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und jugendliche Patienten sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin untersucht werden (z.B. TSH).

HCV/HIV Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose: Vorsicht ist angebracht bei HIV-positiven und gleichzeitig mit HCV infizierten Patienten, die eine Behandlung mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (insbesondere ddI und d4T) sowie eine Interferon alfa-2b/Ribavirin-Behandlung erhalten. In einer HIV-positiven Behandlungsgruppe, die ein NRTI-Regime erhält, sollten die Ärzte sorgfältig auf Hinweise für mitochondriale Toxizität und Laktatazidose achten, wenn Ribavirin mit angewendet wird. Insbesondere:

– die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Didanosin wird aufgrund des Risikos für eine mitochondriale Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
– die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Stavudin sollte vermieden werden, um das Risiko einer überlappenden mitochondrialen Toxizität zu begrenzen.

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für hepatische Dekompensation und Tod ausgesetzt. Die zusätzliche Therapie mit alfa Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann dieses Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Faktoren 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 insbesondere hinsichtlich ihrer Leberfunktion 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 Auffälligkeiten 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 Auffälligkeiten (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV monoinfizierten Patienten. Obwohl diese mehrheitlich mittels einer Dosisreduktion zu beherrschen waren, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Ribavirin und Zidovurin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und 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 entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung angewendet werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet

worden, die eine Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Ribavirin und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

Labortests

Vor Einleitung der Therapie müssen bei allen Patienten die standardmäßigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden und die klinischen Laborwerte (vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Serumkreatinin, Leberfunktionstest, Harnsäure) bestimmt werden. Folgende Ausgangswerte können als Richtlinie vor Einleitung der Therapie mit Ribavirin als akzeptabel erachtet werden:

Hämoglobin

Erwachsene: ≥12 g/dl (weiblich); ≥13 g/dl (männlich)

Kinder und Jugendliche: ≥11 g/dl (weiblich); ≥12 g/dl (männlich)

Thrombozyten

≥100.000/mm^3

Neutrophilenzahl

≥1.500/mm^3

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

Frauen im gebärfähigen Alter:

Weibliche Patienten müssen sich während der Behandlung und über vier Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über sieben Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Harnsäure-Werte können unter Ribavirin aufgrund von Hämolyse ansteigen, daher müssen Patienten mit einer Prädisposition für Gicht sorgfältig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ergebnisse von in vitro Studien, bei denen Leber-Mikrosomen-Präparationen von Ratte und Mensch verwendet wurden, zeigten keinen Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus von Ribavirin. Ribavirin hemmt nicht die Cytochrom P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Ribavirin Leberenzyme induziert. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für P450-Enzym vermittelte Wechselwirkungen sehr gering.

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

Außer mit Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b und Antazida wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Ribavirin und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Interferon alfa-2b

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

Antazida

Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin 600 mg wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert. AUCtf nahm um 14% ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen.

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 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 Abschnitt 4.4).

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 (sie-

he Abschnitt 4.4).
Es sollt ein 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 anamnestich vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.
Jegliche mögliche Wechselwirkung kann bis zu zwei Monate (fünf Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Absetzen der Therapie mit Ribavirin aufgrund der langen Halbwertszeit anhalten (siehe Abschnitt 5.2).
Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Wechselwirkungen mit nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren oder Protease-Inhibitoren eingeht.
In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Abacavir und Ribavirin. Einige Daten weisen darauf hin, dass HIV/HCV co-infizierte Patienten, die eine ART mit Abacavir erhalten, möglicherweise eine geringere Ansprechrate auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon/ Ribavirin haben. Eine gleichzeitige Therapie mit beiden Arzneimitteln sollte unter besonderer Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Weibliche Patienten

Ribavirin Teva Pharma B.V. darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Mit der Ribavirin-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von vier Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das besonders hohe teratogene Risiko von Ribavirin für den Fetus aufgeklärt werden.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin Teva Pharma B.V. einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Ribavirin kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Ribavirin seine potentiellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch am menschlichen Embryo/Fetus entfaltet. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Ribavirin-Belastung väterlicherseits, weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, noch irgendein spezifisches Missbildungsmuster zeigten, muss entweder den männlichen Patienten oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter dringend zu einer wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Ribavirin sowie einschließlich sieben Monate nach Beendigung der Therapie geraten werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Ribavirin auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übertritt. Wegen des Nebenwirkungspotentials für gestillte Säuglinge muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Fertilität

Präklinische Daten:

- Fertilität: Ribavirin zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).
- Teratogenität: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein deutliches teratogenes und/oder embryotoxisches Potential bereits bei Dosen, die einem Zwanzigstel der für den Menschen empfohlenen Dosis entsprachen (siehe Abschnitt 5.3).
- Genotoxizität: Ribavirin induziert Genotoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ribavirin Teva Pharma B.V. hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aber das in Kombination gegebene Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b kann eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene:

Die Unbedenklichkeit von Ribavirin wurde aus Daten von vier klinischen Studien an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naive Patienten) ermittelt: Zwei Studien untersuchten Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b, zwei Studien untersuchten Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b.
Patienten, die nach einem vorherigen Rückfall nach Interferon-Therapie oder einer kürzeren Behandlungs-

dauer mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt werden, scheinen ein verbessertes Unbedenklichkeitsprofil zu haben, als das, was nachfolgend beschrieben wird.
Die in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapienaiven Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden, und aus der Anwendung nach Markteinführung. Eine gewisse Anzahl von Nebenwirkungen, die im Allgemeinen der Interferontherapie zugeschrieben werden, von denen aber auch im Kontext der Hepatitis C Therapie (in Kombination mit Ribavirin) berichtet wurde, sind als Referenz in Tabelle 4 ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon Monotherapie zugeschriebenen Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b und Interferon alfa-2b. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: 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); unbekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Ribavirin mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektione an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Unbekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelübeempfindlichkeit
Sehr selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuauftreten oder Verschlechterung)
Unbekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Unbekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkopem Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropatie
Selten:	Krampfanfall*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*,

	Polyneuropathie*
Unbekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Unbekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing
Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhölen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharynfolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis
Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Unbekannt:	Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe,Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane* und der *Brustdrüse	
Häufig:	Bei Frauen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhoe,

	Schmerzen in der Brustdrüse, ovariale Erkrankung, vaginale Erkrankung. Bei Männern: Impotenz, Prostatitis, erektile Dyfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erschöpfung, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Durst,
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Selten:	Nekrose am Injektionsort
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

* Da Ribavirin stets mit einem alfa Interferon enthaltenden Arzneimittel verschrieben wird und die aufgeführten Nebenwirkungen die Erfahrung nach Markteinführung widerspiegeln, diese Erfahrung eine exakte Quantifizierung der Nebenwirkungen aber nicht erlaubt, entstammen obenstehende Häufigkeitsangaben klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b (pegyliert oder unpegyliert).

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration von > 4 g/dl wurde bei 30% der Patienten beobachtet, die mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b behandelt wurden bzw. bei 37% der Patienten, die mit Ribavirin und Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Hämoglobinwerte fielen unter 10 g/dl bei bis zu 14% der erwachsenen Patienten und 7% der Kinder und Jugendlichen, die mit Ribavirin entweder in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder in Kombination mit Interferon alfa-2b behandelt wurden.

Die meisten Fälle von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit Ribavirin Teva Pharma B.V. in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21%] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7%]); es wurde auch von Leukopenie WHO Grad 3 bei 7% dieser Behandlungsgruppe berichtet.

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und des indirekten Bilirubins verbunden mit Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die in klinischen Studien mit Ribavirin Teva Pharma B.V. in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück. Unter den Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten entwickelten nur sehr wenige, mit der Kombination behandelte Patienten eine klinische Gicht, von denen wiederum keiner eine Dosierungsänderung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

Bei HCV/HIV co-infizierten Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die bei mono-infizierten Patienten nicht 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 Laktat-Werte im Blut (5%), zytolytische Hepatitis (6%), erhöhte Lipasewerte (6%) und Gliederschmerzen (6%).

Mitochondriale Toxizität:

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

Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

Obwohl die durch die hämatologische Toxizität verursachte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV co-infizierten Patienten auftrat, konnte sie mehrheitlich mittels einer Dosisanpassung beherrscht werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Auffälligkeiten wurde häufiger bei Patienten berichtet, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b 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 Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b 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 Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten:

Die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b 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 nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie reversibel. Die Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Nachbeobachtungszeit. Für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl <200/µl sind nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N=25) verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche:

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b 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 pegyliertem Interferon alfa-2b 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 Körpergewichtsperzentilen bzw. 8 Körpergrößenperzentilen 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 in der Körpergewichtsperzentilenkurve noch 3 Perzentilen bzw. in der Körpergrößenperzentilenkurve 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 Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve 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 in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve > 15 Perzentilen vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 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 Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve von > 30 Perzentilen zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Gewicht-Alter-Perzentilenkurve 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 betrug die Abnahme in der BMI-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 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.

In Kombination mit Interferon alfa-2b

In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, die mit einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, brachen 6% die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnach-

beobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21%) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48- wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körperendgröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).
Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4% zu 1%) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4).
Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.
Die in Tabelle 5 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen, in denen Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000 bis< 1 /100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b	
Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Nasenpharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis, Zahnabszess, Influenza, orale Herpesinfektion, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gelegentlich:	Pneumonie, Askariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Entzündung des Unterhautzellgewebes
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose, Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit
Häufig:	Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, emotionale Instabilität
Häufig:	Suizidgedanken, Aggression, Verwirrtheit, Neigung zu Affekthandlungen, Verhaltensstörung, Agitiertheit, Somnambulismus, Angst, Stimmungsänderungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich:	Ungewöhnliches Verhalten, depressive Verstimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photo-

	phobie
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhoe, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit,
Häufig:	Geschwüre im Mund, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Dyspepsie, Cheilitis, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Erkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Beschwerden an den Zähnen, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Hyperhidrose, Akne, Veränderung der Haut, Nagelerkrankung, Verfärbung der Haut, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss
Gelegentlich:	Pigmentstörung, atopische Dermatitis, Abschälung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/ Skelettschmerzen
Häufig:	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkontraktur
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Enuresis, Miktionsstörung, Harninkontinenz, Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung. Bei Jungen: Hodenschmerzen
Gelegentlich:	Bei Mädchen: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Hauttrockenheit an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht, Induration an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion

Die in der klinischen Studie mit Ribavirin/Peginterferon alfa-2b aufgetretenen Laborwert-veränderungen 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 Ribavirin in Kombination mit Peginterferon

alfa-2b 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

In klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g Ribavirin (50 x 200 mg-Kapseln) und 39 Mio I.E. Interferon alfa-2b, Injektionslösung (13 subkutane Injektionen von jeweils 3 Mio I.E.) dar, die in suizidaler Absicht an einem Tag von einem Patienten angewendet worden war. Der Patient wurde für zwei Tage in der Notaufnahme beobachtet, ohne dass eine Nebenwirkung infolge der Überdosis auftrat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: direkt wirkende Virustatika, Nukleoside und Nukleotide (exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren).

ATC-Code: J05A B04.

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das eine in-vitro- Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren zeigte. Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist unbekannt. Orale Darreichungsformen einer Ribavirin-Monotherapie wurden in verschiedenen klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass nach 6 bis 12 Monaten Therapie und 6-monatiger Nachbeobachtung die Ribavirin-Monotherapie zu keiner Hepatitisvirus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Studien mit Ribavirin bei Erwachsenen

Die Anwendung von Ribavirin als Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b wurde in mehreren klinischen Studien bewertet. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (>30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

Naive Patienten

Drei klinische Studien untersuchten die Anwendung von Interferon an naiven Patienten, zwei mit Ribavirin + Interferon alfa-2b (C95-132 and I95-143) und eine mit Ribavirin + Peginterferon alfa-2b (C/I98-580). In allen Fällen betrug die Behandlung ein Jahr mit einer Nachbeobachtungsphase von sechs Monaten. Das anhaltende Ansprechen am Ende der Nachbeobachtungsphase war signifikant erhöht durch den Zusatz von Ribavirin zu Interferon alfa-2b (41% vs 16%, p <0,001).

In den klinischen Studien C95-132 und I95-143 erwies sich die Kombinationstherapie bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate. Dies galt für alle HCV-Genotypen.

In der klinischen Studie C/I98-580 wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).
- Ribavirin (1.000/1,200 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche über 11 Monate) (n = 514).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von Ribavirin und Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) signifikant wirksamer als die Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b, insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten. 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 Peginterferon alfa-2b 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 6), während die Ansprechraten bei Patienten, die >13,2 mg/kg ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 6 Langzeitansprechen bei Ribavirin + Peginterferon alfa-2b (abhängig von Ribavirin-Dosis [mg/kg], Genotyp und Viruslast)

HCV Genotype	*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 IU/ml	≤10.6	74%	25%	33%
	>10.6	71%	52%	45%
Genotyp 1	Alle	30%	27%	29%
>600,000 IU/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%

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg)
P0,5/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg)
I/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.)

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 7 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 Ribavirin (800 mg/Tag) plus Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) plus Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) 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 Ribavirin (800 – 1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) oder Ribavirin (800 – 1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) 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 therapiert und 6 Monate nachbeobachtet wurden.

Tabelle 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1[1]			**Studie 2[2]**		
	Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/Woche)	Ribavirin (800 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW)	P Wert[a]	Ribavirin (800-1,200 mg/Tag)[d] + Peginterferon alfa-2b (100 oder 150[C] µg/Woche)	Ribavirin (800-1,200 mg/Tag)[d] + Interferon alfa-2b (3 Mio. I.E. TIW)	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 Peginterferon alfa-2b und Patienten ≥75 kg erhielten 150 µg/Woche Peginterferon alfa-2b.
d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten <60 kg, 1000 mg bei Patienten 60 – 75 kg und 1200 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 Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b 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. Ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen zeigte in Be-

zug auf die Aktivität eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Hinsichtlich der Fibrose wurde in dieser Studie keine Verbesserung beobachtet. Bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren, verbesserte sich die Steatose signifikant.

Die Therapie von Rückfallpatienten unter Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b

Zwei klinische Studien untersuchten die Anwendung der Kombinationsbehandlung bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b an Rückfall-Patienten (C95-144 and I95-145); 345 Patienten mit chronischer Hepatitis, die nach einer Interferon-Behandlung einen Rückfall erlitten hatten, wurden über sechs Monate behandelt, mit einer 6monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombinationstherapie mit Ribavirin + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10mal höher war wie das mit Interferon alfa-2b alleine (49% vs 5%, p <0,0001). Dieser Nutzen wurde aufrecht erhalten unabhängig von Standardindikatoren für ein Ansprechen auf Interferon alfa-2b wie Viruslast, HCV-Genotyp und histologisches Stadium.

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene

Zwei große Langzeit-Follow-Up-Studien schlossen 1.071 Patienten bzw. 567 Patienten ein, die in vorhergehenden Studien mit nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) bzw. mit pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studien war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansperechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 462 Patienten bzw. 327 Patienten wurden nach der Behandlung mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Während dieser Studien erlitten zwölf von 492 Patienten bzw. nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt 97% (95% CI: 95 bis 99%) bei Patienten, die nicht-pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) erhielten, und 99% (95% CI: 98 – 100%) bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) erhielten.Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa-2b (pegyliert und nich-pegyliert, mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierndem 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 Studien mit Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen:

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Ribavirin zuzüglich 3 Mio I.E./m^2 Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57% männlich, 80% kaukasisch und 78% Genotyp 1, 64% ≤12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die dauerhaften virologischen Ansprechenraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen

	Ribavirin 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio. I.E./m^2 dreimal in der Woche
Gesamtes Ansprechen[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Anzahl (%) der Patienten

[a.] Definiert als HCV-RNA unter der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Beobachtungsperiode

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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 der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden 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. Keine pädiatrischen Patienten mit SVR erlitten einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen von zwei oben erwähnten multizentrischen Studien behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit- Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75% (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98% (95% CI: 95-100%). Zudem zeigten 98% (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte.

Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere T_{max}=1,5 Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminierungsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Eliminierung 79 Stunden). Ribavirin wird umfassend resorbiert, wobei ca. 10% einer radioaktiv markierten Dosis mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt jedoch ca.45–65%. Dies scheint auf einen First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein. Das Verhältnis zwischen der Dosis und AUC_{tf} nach Einzeldosen von 200–1.200 mg Ribavirin ist linear. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5.000 l. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Verteilung

Der Transport von Ribavirin in Nicht-Plasma-Kompartiment wurde sehr ausgiebig an Erythrozyten untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass er primär über einen äquilibrierenden Nukleosid-Transporter des e_s-Typs erfolgt. Dieser Transportertyp ist auf praktisch allen Zelltypen vorhanden und könnte für das hohe Verteilungsvolumen von Ribavirin verantwortlich sein. Das Verhältnis zwischen Vollblut-und Plasma-Ribavirin-Konzentration beträgt annähernd 60:1. Der überwiegende Anteil des gesamten Ribavirins im Blut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden in Erythrozyten vor.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ribavirin erfolgt über zwei Wege: 1) durch reversible Phosphorylierung; 2) durch einen Abbauweg mit Deribosylierung und Amidhydrolyse, so dass ein Triazolcarbonsäure- Metabolit entsteht. Ribavirin sowie seine Triazolcarbamid- und Triazolcarbonsäure-Metaboliten werden ebenfalls über die Niere ausgeschieden.

Nach oralen Einzeldosen wiesen die pharmakokinetischen Größen von Ribavirin eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität (intraindividuelle Variabilität von etwa 30% bei AUC und C_{max}) auf, die ihre Ursache in dem extensiven First-Pass-Metabolismus und dem Transfer innerhalb und außerhalb des Blutkompartimentes haben könnten.

Elimination

Bei Mehrfachdosierung kumuliert Ribavirin ausgiebig im Plasma wobei AUC_{12h} der Mehrfachdosis das 6fache der Einzeldosis beträgt. Nach peroraler Einnahme von 2 x 600 mg/Tag wurde der Steady State nach ca. vier Wochen erreicht, wobei die mittleren Plasmakonzentrationen im Steady State ungefähr 2.200 ng/ml betrugen. Nach Absetzen der Therapie betrug die Halbwertszeit ungefähr 298 Stunden, was wahrscheinlich die langsame Eliminierung aus den Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

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.

Wechselwirkungen mit Nahrung: Die Bioverfügbarkeit einer peroral eingenommenen Einzeldosis von Ribavirin wurde durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit erhöht (AUCtf und Cmax nahmen beide um 70% zu). Die erhöhte Bioverfügbarkeit in dieser Studie ist möglicherweise auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. In der klinischen Pivotal-Studie zur Verträglichkeit wurden die Patienten angehalten, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen, um die maximale Plasmakonzentration von Ribavirin zu erreichen.

Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUCtf und C_{max} erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/ Minute). Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.
Leberfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis entsprach bei Patienten mit leichter, mäßiggradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A, B oder C) der Pharmakokinetik bei gesunden Probanden.
Ältere Patienten (≥65 Jahre): Es wurden bislang keine spezifischen pharmakokinetischen Daten an geriatrischen Patienten erhoben. In einer pharmakokinetischen Studie an verschiedenen Populationen war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.
Eine pharmakokinetische Auswertung bezogen auf verschiedene Populationen wurde anhand von wenigen erhobenen Serumkonzentrationswerten aus vier kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Das entwickelte Clearance-Modell zeigte, dass Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Serumkreatinin die wichtigsten Kovariablen waren. Bei Männern lag die Clearance um 20% höher als bei Frauen. Die Clearance nahm mit dem Körpergewicht zu und ging bei Patienten über 40 Jahren zurück. Die Auswirkungen dieser Kovariablen auf die Ribavirin-Clearance scheint aufgrund der erheblichen Restvariabilität, die bei diesem Modell außer Acht gelassen wurde, von begrenzter klinischer Bedeutung zu sein.
Kinder und Jugendliche:
Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b
Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Ribavirin und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 9 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Ribavirin bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	***Ribavirin 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)***	***Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche (n = 54)***
Tmax (h)	1.9 (83)	5.9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0.27 (27)	Nicht durchgeführt

*AUC12 (ngh/ml) für Ribavirin; AUC0-24 (I.E.h/ml) für Interferon alfa-2b

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin: Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.
In einer Studie an juvenilen Ratten, die von Tag 7 bis Tag 63 (postnatal) mit 10, 25 und 50 mg/kg Ribavirin behandelt wurden, zeigte sich eine dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums, welches sich in einer leichten Reduktion des Körpergewichts, der Scheitel-Steiß-Länge und der Knochenlänge manifestierte. Am Ende der Erholungsphase waren die Veränderungen an Schienbein und Oberschenkel leicht, aber dennoch statistisch signifikant bei den männlichen Tieren in allen Dosierungen und bei den weiblichen Tieren in den beiden höchsten Dosierungen verglichen mit den jeweiligen Kontrollgruppen. An den Knochen wurden keine histopathologischen Veränderungen beobachtet. Bezüglich der Entwicklung des neurologischen Verhaltens und der Geschlechtsorgane wurden keine Auswirkungen durch Ribavirin beobachtet. Die bei den juvenilen Ratten erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter den Plasmakonzentrationen, die beim Menschen bei therapeutischen Dosen erreicht werden.
Die Haupttoxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien betrifft die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Absetzen der Therapie rasch reversibel.
Im Rahmen von 3- und 6-monatigen Untersuchungen an Mäusen, in denen die Wirkung von Ribavirin auf die Hoden und Spermien geprüft werden sollte, traten Veränderungen an Spermien bei einer Dosierung von 15 mg/kg und darüber auf. Diese Dosen führen bei Tieren zu systemischen Expositionen, die weit unter denen beim Menschen bei therapeutischen Dosen liegen. Nach Absetzen der Therapie trat innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen eine vollständige Erholung von der Ribavirin-induzierten testikulären Toxizität ein (siehe Abschnitt 4.6).
Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin eine genotoxische Aktivität ausübt. Im Balb/3T3 in vitro Transformations-Test war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphoma-Test und bei Dosierungen von 20 – 200 mg/kg im Maus-Mikrokern-Test beobachtet. Ein Dominant-Letal-Test bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass bei Ratten etwaig aufgetretene Mutationen nicht durch

männliche Gameten weitergegeben wurden.
Herkömmliche Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren mit niedriger Exposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen (Faktor 0,1 bei Ratten und 1 bei Mäusen) ließen keine tumorerzeugende Aktivität von Ribavirin erkennen. Darüber hinaus erzeugte Ribavirin keine Tumoren in einer 26-Wochen Kanzerogenitätsstudie am heterozygoten p53(+/-) Mausmodell bei der maximal tolerierten Dosis von 300 mg/kg (Exposition im Plasma annähernd 2,5-fach im Vergleich zum Menschen). Diese Studien deuten darauf hin, dass ein kanzerogenes Potential von Ribavirin bei Menschen unwahrscheinlich ist.
Ribavirin und Interferon: In Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bewirkte Ribavirin keine Effekte, die nicht schon vorher mit jeder der arzneilich wirksamen Substanzen alleine aufgetreten waren. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe alleine verursachte Schaden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur)
Tablettenfilm
Poly(vinylakohol) –teilweise hydrolysiert
Macrogol/Polyethylenglycol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten sind in Aluminiumblisterpackungen, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylacetat (PVAc), abgepackt.
Packungen mit 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 und 168 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/527/009-016

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Juli 2009 / 16. Jänner 2014

10. Stand der Information

November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.