

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten

Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten

Ovale bikonvexe elfenbeinfarbene Filmtabletten mit einer Länge von 14 mm und einer Breite von 7 mm.

Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten

Ovale bikonvexe gelbe Filmtabletten mit einer Länge von 18 mm und einer Breite von 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin-ratiopharm[®] ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei vorbehandelten Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 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-ratiopharm[®] muss in einer Kombinationstherapie angewendet werden, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben.

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind für zusätzliche Informationen zur Verschreibung dieser Arzneimittel und für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe mit *Ribavirin-ratiopharm[®]* zu beachten.

Die *Ribavirin-ratiopharm[®]*-Filmtabletten werden zweimal täglich (tägliche Gesamtdosis aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Gabe von *Ribavirin-ratiopharm[®]* ist abhängig vom Gewicht des Patienten und von dem Arzneimittel, das in Kombination angewendet wird. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit *Ribavirin-ratiopharm[®]* angewendet werden, sind zu beachten.

Falls es keine spezifische Dosierungsempfehlung gibt, sollte die folgende Dosierung angewendet werden:

Patientengewicht: < 75 kg = 1.000 mg und > 75 kg = 1.200 mg

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung bei Erwachsenen

Die Dosisreduktion von Ribavirin hängt von der initialen Dosierung von Ribavirin ab, die sich nach dem Arzneimittel richtet, das in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit Ribavirin in Zusammenhang steht, sollte die Ribavirin-Dosis gegebenenfalls angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder im Schweregrad nachlässt.

Tabelle 1 enthält Richtlinien zu Dosisänderungen und Absetzen des Arzneimittels, basierend auf der Hämoglobinkonzentration, dem kardialen Zustand und der Konzentration des indirekten Bilirubins des Patienten.

| Tabelle 1: Behandlung von Nebenwirkungen | | |
|---|---|--|
| Laborwerte | Reduktion der Ribavirin-Dosis*, falls: | Absetzen von Ribavirin, falls: |
| Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Hämoglobin: Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese | ≥ 2 g/dl Abnahme des Hämoglobins über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (permanente Dosisreduktion) | < 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis |
| Indirektes Bilirubin | > 5 mg/dl | > 4 mg/dl (Erwachsene) |

* Bei Patienten mit einer Dosis von 1.000 mg (< 75 kg) oder 1.200 mg (> 75 kg) sollte die Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert werden (gegeben als eine 200-mg-Tablette morgens und zwei 200-mg-Tabletten abends). Sobald sich der Wert normalisiert hat, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes die Therapie mit Ribavirin mit einer Tagesdosis von 600 mg wiederaufgenommen und die Dosis auf 800 mg täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zu höheren Dosen wird jedoch nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Dosis von 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) oder 1.400 mg (> 105 kg) soll die erste Ribavirin-Dosisreduktion 200 mg/Tag betragen (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, hier sollte die Dosis um 400 mg/Tag reduziert werden). Falls notwendig, ist eine zweite Ribavirin-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Tablette am Morgen und zwei 200-mg-Tabletten am Abend.

Sollte eine schwerwiegende Nebenwirkung auftreten, die möglicherweise im Zusammenhang mit den Arzneimitteln steht, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind die entsprechenden Fachinformationen dieser Arzneimittel zu beachten, da einige Kombinationsregime nicht den Richtlinien zur Dosisänderung von Ribavirin und/oder dem Absetzen von Ribavirin, wie in **Tabelle 1** beschrieben, entsprechen.

Besondere Behandlungsgruppen

Ältere Menschen (≥ 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 bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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 ersten Anwendung von Ribavirin zu bestimmen. Erwachsene mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) sollten alternierende Tagesdosen von 200 mg und 400 mg erhalten. Erwachsene mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) oder Dialysepatienten sollten eine Tagesdosis von 200 mg Ribavirin erhalten.

Tabelle 2 enthält Richtlinien zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch enghmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden.

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Patienten

| Kreatinin-Clearance | Ribavirin-Tagesdosis |
|---------------------|--|
| 30 bis 50 ml/min | Alternierende Dosen, 200 mg und 400 mg jeden zweiten Tag |
| Unter 30 ml/min | 200 mg pro Tag |
| Hämodialyse (ESRD) | 200 mg pro Tag |

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Zur Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden.

Art der Anwendung

Ribavirin-ratiopharm[®] ist oral zusammen mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf mit Ribavirin 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)
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie)

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit *Ribavirin-ratiopharm*[®] angewendet werden, sind für Kontraindikationen, die speziell auf diese Arzneimittel zutreffen, zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Fachinformationen von (Peg)Interferon alfa sind bezüglich zusätzlicher Informationen zur Überwachung und Behandlung der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zu beachten, bevor die Therapie begonnen wird, sowie im Hinblick auf andere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf (Peg)Interferon alfa.

Mehrere schwerwiegende Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Ribavirin mit (Peg)Interferon alfa. Dazu gehören:

- Schwerwiegende psychiatrische und zentralnervöse Erscheinungen (wie Depressionen, Suizidgedanken, Suizidversuche und aggressives Verhalten usw.)
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann.
- TSH-Erhöhung bei Kindern und Jugendlichen
- Schwerwiegende Augenerkrankungen
- Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Kinder und Jugendliche

Bei der Entscheidung, mit einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b nicht bis zum Erwachsenenalter zu warten, ist es wichtig in Betracht zu ziehen, dass diese Kombinationstherapie zu einer Wachstumshemmung führte, welche bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung ist individuell zu treffen.

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.

Teratogenes Risiko

Vor Therapiebeginn mit Ribavirin muss der behandelnde Arzt sowohl männliche als auch weibliche Patienten umfassend über das teratogene Risiko von Ribavirin informieren, über die Notwendigkeit einer wirksamen und ununterbrochenen Empfängnisverhütung, über die Möglichkeit eines Versagens der Kontrazeption und die möglichen Konsequenzen für eine Schwangerschaft, während oder nach der Behandlung mit Ribavirin (siehe Abschnitt 4.6). Weitere Informationen zur Kontrolle einer Schwangerschaft durch Laboruntersuchungen, siehe unter „Labortests“.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung signifikante Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, zu Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder zu Dosisänderungen sind zu beachten.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ribavirin ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund einer verminderten Clearance bei diesen Patienten verändert. Daher wird empfohlen, vor Therapiebeginn mit Ribavirin die Nierenfunktion bei allen Patienten zu untersuchen. Aufgrund starker Anstiege der Plasmakonzentrationen von Ribavirin bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung werden Dosisanpassungen von Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen. Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zu einer Dosisanpassung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die Hämoglobinkonzentrationen sollten während der Behandlung engmaschig überwacht werden und falls notwendig sollten entsprechende korrektive Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

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

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 (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für hepatische Dekompensation und Tod ausgesetzt. 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.

Bei co-infizierten Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, ist im Verlauf der Behandlung der Child-Pugh-Wert engmaschig zu überwachen. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind bezüglich Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder Dosisänderungen zu beachten. 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 cART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Auffälligkeiten (z. B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV mono-infizierten 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 Zidovudin 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/ μ l 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 Arzneimittel spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin erkennen und behandeln zu können.

Labortests

Vor Einleitung der Therapie müssen bei allen Patienten die standardmäßigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden, die klinischen Laborwerte (vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Serumkreatinin, Leberfunktionstest, Harnsäure) bestimmt und ein Schwangerschaftstest durchgeführt 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)

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).

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 Mensch und Ratte verwendet wurden, zeigten keinen Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus von Ribavirin. Ribavirin hemmt nicht die Cytochrom P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis darauf, 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 Anwendung 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 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.

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. AUC_{0-12h} 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 (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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-nukleosidischen 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 darf nicht von schwangeren Frauen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). 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. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin 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, von beiden einzuhaltenden Empfängnisverhütung während der Behandlung, sowie einschließlich der sieben Monate nach Beendigung der Therapie geraten werden. In dieser Zeit müssen Schwangerschaftstests routinemäßig in monatlichen Abständen durchgeführt 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 ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ribavirin teratogen und genotoxisch wirkt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übergeht. 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-ratiopharm[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aber die anderen in Kombination gegebenen Arzneimittel können eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Der hervorstechende Sicherheitsaspekt von Ribavirin ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie, die während der ersten Therapiewochen auftritt. Die mit der Ribavirin-Therapie assoziierte hämolytische Anämie kann zu einer Verschlechterung der Herzfunktion und/oder einer Verschlechterung einer vorbestehenden Herzerkrankung führen. Bei einigen Patienten wurden auch erhöhte Werte von Harnsäure und indirektem Bilirubin in Verbindung mit der Hämolyse beobachtet.

Die Nebenwirkungen, die in diesem Abschnitt aufgeführt sind, stammen insbesondere aus klinischen Studien und/oder aus Spontanberichten über Nebenwirkungen bei einer Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b.

Die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind für zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln gemeldet wurden, zu beachten.

Erwachsene

Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa 2b

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 über eine kürzere Behandlungsdauer mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt werden, scheinen ein verbessertes Unbedenklichkeitsprofil zu haben, als das, was nachfolgend beschrieben wird.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die in **Tabelle 3** 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 3** ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon Monotherapie möglicherweise zurechenbaren Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b bzw. Interferon alfa-2b. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm
Tabelle 3: 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: | 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* |
| Nicht bekannt: | Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Gelegentlich: | Arzneimittelüberempfindlichkeit |
| Selten: | Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuauftreten oder Verschlechterung) |
| Nicht bekannt: | Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|--|---|
| 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, Zorn, Stimmungsänderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen |
| Gelegentlich: | Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination |
| Selten: | Bipolare Störung* |
| Sehr selten: | Selbstmord* |
| Nicht bekannt: | Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen |
| Häufig: | Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie |
| Gelegentlich: | Neuropathie, periphere Neuropathie |
| Selten: | Krampfanfall (Konvulsion)* |
| Sehr selten: | Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie* |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|--|
| Nicht bekannt: | 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* |
| Nicht bekannt: | Perikarderguss*, Perikarditis* |
| Gefäßkrankungen | |
| 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 Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|--|
| | vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten |
| Sehr selten: | Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig: | Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen |
| Häufig: | Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzeration, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, lockerer Stuhlgang, Zahnerkrankung, Obstipation, Flatulenz |
| Gelegentlich: | Pankreatitis, Schmerzen im Mund |
| Selten: | Ischämische Colitis |
| Sehr selten: | Colitis ulcerosa* |
| Nicht bekannt: | Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne, Zungenpigmentierung |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Häufig: | Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie* |
| Sehr selten: | Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)* |
| Erkrankungen 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*, toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme* |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|---|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| 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, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung. Bei Männern: Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig: | Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit |
| Häufig: | Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst |
| Gelegentlich: | Gesichtsödem |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig: | Gewichtsverlust |
| Häufig: | Herzgeräusch |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

* 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 Häufigkeiten der Nebenwirkungen aber nicht erlaubt, entstammen obestehende Häufigkeitsangaben klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b (pegyliert oder nicht-pegyliert).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 leicht (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit Ribavirin 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 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/mm³ 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/mm³ 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 prozentuale 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 wenige 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 angewendet werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin und anderen Arzneimitteln 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 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme in der Körpergewichtsperzentilenkurve noch immer 3 Perzentilen bzw. in der Körpergrößenperzentilenkurve noch immer 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 und 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 der 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 Langzeitnachbeobachtung (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 Körpergröße als Erwachsene führte. Insbesondere 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).

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

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.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die in **Tabelle 4** 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 bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Tabelle 4: 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, Nasopharyngitis, 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 |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|---|
| 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, Photophobie |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Häufig: | Vertigo |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig: | Tachykardie, Palpitationen |
| | |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|---|
| 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 |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | |
|---|---|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| 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: | <u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen |
| Gelegentlich: | <u>Bei Mädchen:</u> Dysmenorrhoe |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig: | Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit |
| Häufig: | Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Kältegefühl |
| Gelegentlich: | Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht |
| 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 und Peginterferon alfa-2b aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mittelschwer. 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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-Filmtabletten) 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: Virostatika zur systemischen Anwendung, Nucleoside und Nucleotide exkl. Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AP01

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nucleosid-Analogon, das eine *in-vitro*-Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren zeigte. Der Mechanismus, durch den Ribavirin in Kombination mit anderen Arzneimitteln seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt. 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 Wirksamkeit und Sicherheit

Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa 2b:

Die Anwendung von Ribavirin als Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa-2b oder 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.

Vorbehandelte Patienten

Re-Therapie bei vorangehenden Therapie-Versagern (Relapser und Non-Responder) mit Peginterferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin:

In einer nicht vergleichenden Studie wurden 2.293 Patienten mit mäßiger bis schwerer Fibrose, die auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit alpha-Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit 1,5 Mikrogramm/kg Peginterferon alfa-2b subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Ribavirin einer Re-Therapie unterzogen. Das Versagen auf eine vorangegangene Therapie wurde als Rückfall (Relapse) oder als Nichtansprechen (Non-Response) definiert (HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12-wöchigen Therapiephase).

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (**Tabelle 5**).

| Tabelle 5: Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen | | | | | |
|--|--|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie | | | | |
| | Interferon alfa/Ribavirin | | Peginterferon alfa/Ribavirin | | Gesamtpopulation* |
| | Ansprechen Woche 12 % (n/N) | SVR % (n/N) 99 % CI | Ansprechen Woche 12 % (n/N) | SVR % (n/N) 99 % CI | SVR % (n/N) 99 % CI |
| Gesamt | 38,6 (549/1.423) | 59,4 (326/549) 54,0; 64,8 | 31,5 (272/863) | 50,4 (137/272) 42,6; 58,2 | 21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9 |
| Vorangegangenes Ansprechen | | | | | |
| Relapse | 67,7 (203/300) | 59,6 (121/203) 50,7; 68,5 | 58,1 (200/344) | 52,5 (105/200) 43,4; 61,6 | 37,7 (243/645) 32,8; 42,6 |
| Genotyp 1/4 | 59,7 (129/216) | 51,2 (66/129) 39,8; 62,5 | 48,6 (122/251) | 44,3 (54/122) 32,7; 55,8 | 28,6 (134/468) 23,3; 34,0 |
| Genotyp 2/3 | 88,9 (72/81) | 73,6 (53/72) 60,2; 87,0 | 83,7 (77/92) | 64,9 (50/77) 50,9; 78,9 | 61,3 (106/173) 51,7; 70,8 |
| Non-Response | 28,6 (258/903) | 57,0 (147/258) 49,0; 64,9 | 12,4 (59/476) | 44,1 (26/59) 27,4; 60,7 | 13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9 |
| Genotyp 1/4 | 23,0 (182/790) | 51,6 (94/182) 42,1; 61,2 | 9,9 (44/446) | 38,6 (17/44) 19,7; 57,5 | 9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1 |
| Genotyp 2/3 | 67,9 (74/109) | 70,3 (52/74) 56,6; 84,0 | 53,6 (15/28) | 60,0 (9/15) 27,4; 92,6 | 46,0 (63/137) 35,0; 57,0 |
| | | | | | |

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

| | | | | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Genotyp | | | | | |
| 1 | 30,2 (343/1.135) | 51,3 (176/343) 44,4; 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162) 32,6; 52,6 | 14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7 |
| 2/3 | 77,1 (185/240) | 73,0 (135/185) 64,6; 81,4 | 75,6 (96/127) | 63,5 (61/96) 50,9; 76,2 | 55,3 (203/367) 48,6; 62,0 |
| 4 | 42,5 (17/40) | 70,6 (12/17) 42,1; 99,1 | 44,4 (12/27) | 50,0 (6/12) 12,8; 87,2 | 28,4 (19/67) 14,2; 42,5 |
| METAVIR Fibrose-Score | | | | | |
| F2 | 46,0 (193/420) | 66,8 (129/193) 58,1; 75,6 | 33,6 (78/232) | 57,7 (45/78) 43,3; 72,1 | 29,2 (191/653) 24,7; 33,8 |
| F3 | 38,0 (163/429) | 62,6 (102/163) 52,8; 72,3 | 32,4 (78/241) | 51,3 (40/78) 36,7; 65,9 | 21,9 (147/672) 17,8; 26,0 |
| F4 | 33,6 (192/572) | 49,5 (95/192) 40,2; 58,8 | 29,7 (116/390) | 44,8 (52/116) 32,9; 56,7 | 16,5 (159/966) 13,4; 19,5 |
| Baseline Viruslast | | | | | |
| HVL (> 600.000 I.E./ml) | 32,4 (280/864) | 56,1 (157/280) 48,4; 63,7 | 26,5 (152/573) | 41,4 (63/152) 31,2; 51,7 | 16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1 |
| LVL (≤ 600.000 I.E./ml) | 48,3 (269/557) | 62,8 (169/269) 55,2; 70,4 | 41,0 (118/288) | 61,0 (72/118) 49,5; 72,6 | 30,2 (256/848) 26,1; 34,2 |

NR: Non-Responder sind definiert als Serum/Plasma HCV-RNA-positiv am Ende einer mindestens 12-wöchigen Therapiephase.

Plasma HCV-RNA wird mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) Assays in einem Zentrallabor bestimmt.

*Die Intent to treat-Population beinhaltet 7 Patienten, für die eine mindestens 12-wöchige, vorangegangene Therapie nicht bestätigt werden konnte.

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

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

Re-Therapie von Relapsen mit Ribavirin und Interferon alfa-2b Kombinationsbehandlung

Zwei klinische Studien untersuchten die Anwendung der Kombinationsbehandlung bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b an Rückfall-Patienten (C95-144 und I95-145); 345 Patienten mit chronischer Hepatitis, die nach einer Interferon-Behandlung einen Rückfall erlitten hatten, wurden über sechs Monate behandelt, mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombinationstherapie mit Ribavirin + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10-mal 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 Langzeitansprechens (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: 95-99 %) 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 nicht-pegyliert, mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virus-Clearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

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 Eliminationsphase (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_{0-t} 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 es-Typs erfolgt. Dieser Transportertyp ist praktisch auf 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.

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

Elimination

Bei Mehrfachdosierung kumuliert Ribavirin ausgiebig im Plasma wobei AUC_{12h} der Mehrfachdosis das 6-fache 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 betragen. 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 (AUC_{tf} und C_{max} 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

Basierend auf veröffentlichten Daten war die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{tf} und C_{max} erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min war die mittlere AUC_{tf} dreifach größer als bei Kontrollpersonen. Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min war die AUC_{tf} zweifach größer als bei Kontrollpersonen. 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, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A, B oder C) der Pharmakokinetik bei gesunden Probanden.

Geriatrische 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.

Pharmakokinetische Auswertung bezogen auf verschiedene Populationen

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 scheinen aufgrund der erheblichen Restvariabilität, die bei diesem Modell außer Acht gelassen wurde, von begrenzter klinischer Bedeutung zu sein.

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, Knochengüst 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.

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

Mikrokristalline Cellulose
 Croscarmellose-Natrium
 Vorverkleisterte Maisstärke
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Talkum
 Magnesiumstearat (Ph. Eur)
 Hypromellose
 Macrogol 6000
 Titandioxid
 Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Tablettenbehältnis

Haltbarkeit nach Anbruch: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin-ratiopharm[®] Filmtabletten sind in Blisterpackungen, bestehend aus weißem Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium (ALU) oder weißem Polyvinylidenchlorid (PVdC)/Aluminium (ALU) oder in Tablettenbehältnissen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die mit einem Polypropylen-Schraubdeckel verschlossen sind, abgepackt.

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg/400 mg Filmtabletten

ratiopharm

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten

Packungen mit 28, 42, 112 und 168 Filmtabletten pro Blisterpackung

Packungen mit 28, 42, 84, 112 und 168 Filmtabletten pro Tablettenbehältnis

Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten

Packungen mit 14 und 56 Filmtabletten pro Blisterpackung

Packungen mit 14 und 56 Filmtabletten pro Tablettenbehältnis

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten

82714.00.00

Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten

82715.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig