

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ribomunyl® uno Tabletten
Ribomunyl® uno Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Ribomunyl® uno Tabletten

1 Tablette enthält:

- 0,525 mg lyophilisierte ribosomale RNA
- 10 Teile ribosomaler Fraktionen enthalten:
 - Klebsiella pneumoniae (3,5 Teile)
 - Streptococcus pneumoniae (3 Teile)
 - Streptococcus pyogenes, Gruppe A (3 Teile)
 - Haemophilus influenzae (0,5 Teile)
- 15 Teile Membranfraktion aus:
 - Klebsiella pneumoniae

Ribomunyl® uno Granulat

1 Beutel Granulat enthält:

- 0,525 mg lyophilisierte ribosomale RNA
- 10 Teile ribosomaler Fraktionen enthalten:
 - Klebsiella pneumoniae (3,5 Teile)
 - Streptococcus pneumoniae (3 Teile)
 - Streptococcus pyogenes, Gruppe A (3 Teile)
 - Haemophilus influenzae (0,5 Teile)
- 15 Teile Membranfraktion aus:
 - Klebsiella pneumoniae

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ribomunyl® uno Tabletten
Sorbitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Ribomunyl® uno Tabletten
Tablette
Weiße runde Tabletten.

Ribomunyl® uno Granulat
Granulat
Weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe von Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen bei Kindern mit rezidivierenden Erkrankungen in der Anamnese. Ribomunyl® uno Granulat ist bei Kindern ab 2 Jahren indiziert. Ribomunyl® uno Tabletten sind aufgrund der pharmazeutischen Form erst bei Kindern über 6 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Orale Anwendung

Kinder: Die Tabletten sind nur für Kinder über 6 Jahre geeignet.

Das Granulat ist für Kinder ab 2 Jahren geeignet.

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben:

Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat
Soweit nicht anders verordnet, nehmen Kinder 1 Tablette bzw. 1 Beutel täglich ein.

Art und Dauer der Anwendung:

Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat
3 Wochen lang an 4 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche 1 Tablette bzw. 1 Beutel Granulat vor dem Frühstück einnehmen.

Anschließend 1 mal im Monat an 4 aufeinanderfolgenden Tagen 1 Tablette bzw. 1 Beutel Granulat vor dem Frühstück einnehmen. Die Behandlung kann über 5 Monate hinweg fortgesetzt werden.

Zum Einnehmen den Inhalt eines Beutels Granulat in ein Glas geben, mit Wasser auffüllen und umrühren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die arzneilich wirksamen Bestandteile oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sollte Ribomunyl® uno bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen vermieden werden.
- Langanhaltender Asthmaanfall oder gegenüber β_2 -Sympathomimetika therapieresistibler Asthmaanfall nach Einnahme von Ribomunyl® uno in der Anamnese.
- Akute Darminfektionen, da bei beschleunigter Darmpassage die Wirkung des Präparats nicht gesichert ist.

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selten wurde ein hohes, isoliertes, unerklärbares Fieber ($\geq 39^\circ\text{C}$) beobachtet, das schnell nach Beginn der Therapie auftritt. In diesem Fall muss die Therapie beendet und darf nicht wieder aufgenommen werden. Dieses Fieber ist mit den leichten Fieberzuständen, die bei einer Infektion der Ohren oder der oberen Atemwege auftreten können, nicht zu verwechseln.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Behandlung sofort abzubrechen und nicht wieder aufzunehmen.

Bei Asthmatikern ist das Auftreten von Asthmaanfällen im Zusammenhang mit der Einnahme von Immunstimulanzien, die bakterielle Bestandteile enthalten, beschrieben. Bei Auftreten von Asthmaanfällen sollte die Behandlung abgebrochen und Ribomunyl® uno nicht nochmals eingenommen werden.

Für Granulat: Die Anwendung von Ribomunyl® uno bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen, da bei Kindern in dieser Altersgruppe keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Für Tabletten: Ribomunyl® Tabletten dürfen bei Kindern unter 6 Jahren aufgrund der pharmazeutischen Form nicht angewendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Ribomunyl® uno Tabletten nicht einnehmen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen siehe unter 4.8

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger immunsuppressiver Behandlung kann eine Wirkungsverminderung von Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat nicht ausgeschlossen werden.

Da über eine gleichzeitige Verabreichung von Lebendimpfstoffen und Ribomunyl® uno noch keine Erfahrung vorliegt, sollte ein Abstand von vier Wochen eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ribomunyl® in der Schwangerschaft vor.

Obwohl in Tierversuchen keine Hinweise auf missbildende oder fruchtschädigende Effekte von Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat gefunden wurden, sollte als Vorsichtsmaßnahme die Anwendung von Ribomunyl® während der Schwangerschaft und Stillzeit bis zum Vorliegen entsprechender Erfahrungen vermieden werden.

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

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus neun klinischen Studien, die insgesamt 1231 Patienten mit oralen Formen von Ribomunyl® uno umfassten, für die ein Kausalzusammenhang nicht „ausgeschlossen“ wurde und Spontanmeldungen, sind in der Tabelle auf Seite 2 erfasst.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden generell folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Keine der Nebenwirkungen entsprachen der Häufigkeit „sehr selten“, „selten“, oder „sehr häufig“, daher werden diese Häufigkeiten in der Tabelle nicht aufgeführt.

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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Anwendung am Menschen wurde bislang keine Nebenwirkung aufgrund von Überdosierung beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien
ATC-Code: L03

Systemorganklassen	Nebenwirkungen		
	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Ohrenentzündung, Rhinopharyngitis, Tonsillitis	Bronchitis, Gastroenteritis, Sinusitis	Laryngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie	
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, erhöhte Speichelabsonderung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie*, Asthenie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen wie Erythema, Ekzema, vaskuläre Purpura, Erythema nodosum
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Angioödem)

* Hohes, isoliertes, unerklärbares Fieber ($\geq 39^\circ\text{C}$), das schnell nach Beginn der Therapie auftritt (siehe 4.4).

Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat tragen zur Ausbildung der spezifischen und unspezifischen Immunantworten auf Infektionen bei und führen so zu einer verstärkten Elimination von Bakterien und vermehrten Abwehr von Viren.

Die immunogenen und immunmodulatorischen Eigenschaften von Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat wurden in Tieren und am Menschen belegt; dabei ergaben sich Hinweise, dass Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat die Darmschleimhaut passieren können. Dies wurde an einem *in-vitro*-Modell, in welchem das Darmepithel nachgestellt wird, bestätigt.

Die Membranfraktion von *K. pneumoniae*, einem gramnegativen Bakterium, interagiert mit Rezeptoren der angeborenen Immunität. Diese Rezeptoren werden von angeborenen Immunzellen exprimiert; dies erklärt das breite Wirkungsspektrum von Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat auf unspezifische Immunantworten: Verstärkung der Funktionen der neutrophilen Granulozyten (Adhäsion und Migration), Aktivierung von Monozyten/Makrophagen und NK-Zellen. Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat induzieren zudem die Ausreifung dendritischer Zellen des Menschen. Dies führt zur Stimulation der T-Zell-Proliferation, was wiederum eine spezifische Immunantwort auf die ribosomalen Fraktionen initiiert.

Biochemische Charakterisierungen haben gezeigt, daß sich Makromoleküle auf Ribosomen befinden, welche Antigenen entsprechen, die normalerweise an der Bakterienmembran exponiert werden. Jede ribosomale Fraktion ist aufgrund der engen Verbindung von ribosomalen Makromolekülen und RNA immunogen und wirkt als Vakzinantigen, sodass es zur Bildung spezifischer Antikörper-sezierender Zellen im Blut und Schleimhautgewebe kommt. Diese Zellen bilden lokal spezifische Antikörper, bei denen davon auszugehen ist, dass sie ganze Bakterienantigene erkennen und so die Adhäsion von Bakterien an Epithelzellen vermindern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ribomunyl® ist bioverfügbar und erreicht die Peyer'schen Plaques, so dass es zur Stimulation immunkompetenter Zellen kommt.

Da die Makromoleküle von Ribomunyl® uno nicht spezifisch metabolisiert werden, ist es unwahrscheinlich, dass Ribomunyl® uno mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung tritt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz in der klinischen Anwendung wird als gering bewertet.

Akute Toxizität

Nach oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen ergaben sich keinerlei Hinweise auf toxische Effekte. Die LD₅₀ konnte aufgrund des Erreichens der möglichen Maximaldosierung nicht ermittelt werden.

Subakute Toxikologie

Bei Mäusen traten bei Dosierungen von bis 16 ml/kg KG oral keine Auffälligkeiten auf. Die LD₅₀ liegt dementsprechend über 16 ml/kg KG.

Chronische Toxikologie

An Hunden und Ratten konnten während eines Verabreichungszeitraumes von bis zu einem Jahr keinerlei klinische und biologische Veränderungen beobachtet werden. Auch hämatologische, biochemische und histologische Untersuchungen gaben keinerlei Hinweise auf toxische Wirkungen von Ribomunyl® uno Tabletten/Granulat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ribomunyl® uno Tabletten
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Sorbitol

Ribomunyl® uno Granulat
Mannitol, Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Granulat/Tabletten aus beschädigten Beutel/Blistern nicht mehr verwenden. Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribomunyl® uno Tabletten
Durchdrückpackung aus PVC/Aluminium.
Packung mit
12 Tabletten
20 Tabletten

Ribomunyl® uno Granulat
Beutel aus Papier-/Aluminium- und Polyethylen-Schicht.
Packung mit
12 Beuteln Granulat
20 Beuteln Granulat

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE PHARMA GmbH
Jechtinger Straße 13
D-79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ribomunyl® uno Tabletten
420a/87

Ribomunyl® uno Granulat
802a/89

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Ribomunyl® uno Tabletten
02.03.1988/22.01.2003

Ribomunyl® uno Granulat
06.09.1990/12.09.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin