

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ribavirin Mylan 200 mg Filmtabletten
Ribavirin Mylan 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ribavirin Mylan 200 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Ribavirin Mylan 400 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 400 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ribavirin Mylan 200 mg Filmtabletten:
 Rosafarbene, ovale, konvexe, glatte Filmtablette.

Ribavirin Mylan 400 mg Filmtabletten:
 Braune, ovale, konvexe glatte Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Mylan wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer pegyliertes Interferon alfa-2a) zur Behandlung von chronischer Hepatitis C angewendet; außer bei Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1, die bisher noch keine antivirale Behandlung erhalten haben.

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.

Beachten Sie auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Hepatitis C angewendet werden.

Dosierung

Anzuwendende Dosis

Die Dosis von Ribavirin hängt vom Körpergewicht des Patienten, vom Genotyp des Virus und dem Arzneimittel ab, welches in Kombination mit Ribavirin angewendet wird (siehe nebenstehende Tabelle 1). Ribavirin Tabletten sind täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen (morgens und abends), oral mit der Nahrung einzunehmen.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer ist abhängig von den Arzneimitteln, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden und kann zudem von verschiedenen Eigenschaften der Patienten oder des Virus abhängen, einschließlich Genotyp, Ko-Infektionen, vorherige Behandlung und Ansprechen auf die Behandlung.

Beachten Sie die Fachinformation des Arzneimittels, das in Kombination mit **Ribavirin Mylan** angewendet wird.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Eine Anpassung der Ribavirin Dosis ist abhängig von den Arzneimitteln, mit denen Ribavirin kombiniert wird.

Tritt bei einem Patienten eine schwere Nebenwirkung auf, die möglicherweise in Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte die Ribavirin Dosis angepasst oder gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder an Schwere abnimmt. Tabelle 2 enthält Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Absetzen von Ribavirin auf Grundlage der Hämoglobinkonzentrationen und der Herzfunktion des Patienten.

Siehe Tabelle 2 unten.

Beachten Sie die Fachinformation des Arzneimittels, das in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, bezüglich

Dosisanpassung und/oder dem Absetzen im Falle von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Das empfohlene Dosierungsschema von Ribavirin (ausgerichtet auf ein Körpergewicht von über oder unter 75 kg), verursacht einen erheblichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Die tägliche Gesamtdosis Ribavirin sollte, wie in Tabelle 3 aufgeführt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min verringert werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2.

Die Therapie sollte mit äußerster Vorsicht und intensiver Beobachtung der Hämoglobinkonzentrationen begon-

Tabelle 1: Ribavirin Dosierungsempfehlung je nach dem in Kombination verwendeten Arzneimittel

Arzneimittel, das in Kombination verwendet wird	Tägliche Ribavirin-Dosis	Anzahl an 200/400 mg Tabletten
Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA)	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
IFN alfa-2a ohne DAA	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)

Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisanpassung bei behandlungsbedingter Anämie

Laborwerte	Reduzierung der Ribavirin-Dosis auf [1] [2], wenn:	Absetzen von Ribavirin, wenn:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl innerhalb eines beliebigen 4-wöchigen Zeitraumes während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)	< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis

[1] Bei Patienten, die eine Dosis von 1.000 mg (< 75 kg) oder 1.200 mg (> 75 kg) erhalten, sollte die Ribavirin Dosis auf 600 mg/Tag reduziert werden (verabreicht als eine 200 mg-Tablette morgens und zwei 200 mg-Tabletten oder eine 400 mg-Tablette abends.) Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Behandlung mit Ribavirin mit 600 mg täglich wieder aufgenommen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 800 mg täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zu höheren Dosierungen wird jedoch nicht empfohlen.

[2] Bei Patienten, die eine Dosis von 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65 kg - 80 kg), 1.200 mg (81 kg - 105 kg) oder 1.400 mg (> 105 kg) erhalten, beträgt die erste Dosisreduzierung von Ribavirin 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die eine Dosis von 1.400 mg erhalten; bei diesen sollte die Reduzierung 400 mg/Tag betragen). Wenn nötig liegt die zweite Dosisreduzierung von Ribavirin bei weiteren 200 mg/Tag. Patienten, deren Dosis von Ribavirin auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Tablette morgens und zwei 200 mg-Tabletten abends.

nen werden (oder fortgesetzt werden, wenn sich eine Nierenfunktionsstörung während der Therapie entwickelt), und soweit notwendig, sollten während der gesamten Behandlungsdauer Korrekturmaßnahmen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Treten schwere Nebenwirkungen oder Laborauffälligkeiten auf, sollte Ribavirin gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkungen abklingen oder an Schwere verlieren. Tritt die Unverträglichkeit nach Neubeginn der Behandlung mit Ribavirin wieder auf, so sollte die Ribavirin-Therapie abgesetzt werden. Zu Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Ribavirin nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung von Ribavirin erforderlich.

Ältere Patienten über 65 Jahre

Es scheint keine signifikanten altersbedingten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ribavirin zu geben. Dennoch muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit Ribavirin untersucht werden.

Kinder und Jugendliche

Ribavirin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C. Hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin bei Kindern ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Einzelfall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Ribavirin Mylan Filmtabletten werden, aufgeteilt auf zwei Dosen (morgens und abends), oral mit der Nahrung eingenommen. Wegen des teratogenen Potenzials von Ribavirin dürfen die Tabletten nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Ribavirin ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Ribavirin darf so lange nicht begonnen werden, bis ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegt, der unmittelbar vor dem Beginn der Therapie durchgeführt wurde.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Tabelle 3: Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen

Kreatinin-Clearance	Ribavirin-Dosis (täglich)
30 ml/min bis 50 ml/min	abwechselnd 200 mg und 400 mg alle zwei Tage
Weniger als 30 ml/min	200 mg täglich
Hämodialyse	200 mg täglich

- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabiler oder nicht beherrschter Herzerkrankung in den letzten 6 Monaten.
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).

Beachten Sie bezüglich der Gegenanzeigen auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribavirin darf nicht als Monotherapie angewendet werden.

Kombinationstherapie

Mehrere schwere Nebenwirkungen werden mit der Kombinationstherapie von Ribavirin und Interferon in Zusammenhang gebracht. Dazu zählen:

- Schwere psychiatrische Nebenwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (wie z. B. Depressionen, Suizidgedanken, Suizidversuche und aggressives Verhalten, etc.)
- Schwere Augenerkrankungen
- Dentale und periodontale Erkrankungen
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, die bei manchen Patienten irreversibel sein können

Beachten Sie bitte die Fachinformationen der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, bezüglich Einzelheiten zu Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung dieser Nebenwirkungen vor der Einleitung der Therapie.

Teratogenes Risiko (siehe Abschnitt 4.6)

Vor Beginn der Behandlung mit Ribavirin muss der Arzt den Patienten umfassend über das teratogene Risiko von Ribavirin informieren sowie über die Notwendigkeit einer wirksamen und kontinuierlichen Empfängnisverhütung, die Möglichkeit des Versagens der empfängnisverhütenden Methoden und die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft, sollte diese während der Behandlung mit Ribavirin eintreten. Hinsichtlich Laboruntersuchungen zur Schwangerschaft siehe auch Abschnitt Laboruntersuchungen.

Kanzerogenität

In einigen genotoxischen Untersuchungen *in-vivo* und *in-vitro* erwies sich Ribavirin als mutagen. Eine potenzielle kanzerogene Wirkung von Ribavirin kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Hämolyse und kardiovaskuläres System

Bei bis zu 19 % der Patienten, die 48 Wochen mit Ribavirin 1.000 mg/1.200 mg in Kombination mit einem Interferon behandelt worden waren, wurde eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl beobachtet. Bei Patienten, die 24 Wochen mit 800 mg Ribavirin in Kombination mit einem Interferon behandelt worden waren, zeigten 3 % der Patienten eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Das Risiko für die Entwicklung einer Anämie ist bei weiblichen Patienten höher. Obwohl Ribavirin keine direkten kardiovaskulären Wirkungen aufweist, kann eine durch Ribavirin verursachte Anämie zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder zu einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder zu beidem führen. Daher muss Ribavirin bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn bestimmt und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Es wird empfohlen, bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Abweichungen vor und während der Behandlung ein Elektrokardiogramm anzufertigen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen an, sie können aber auch einen Abbruch der Behandlung erfordern.

In der Literatur ist das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksdepression innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung von Ribavirin und einem Interferon bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin berichtet worden. Diese Myelotoxizität war nach Absetzen der an-

tiviralen Therapie gegen HCV und gleichzeitiger Behandlung mit Azathioprin innerhalb von 4 bis 6 Wochen reversibel und trat nach Wiederaufnahme von einer der beiden Behandlungen allein nicht wieder auf (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Ribavirin als Kombinationstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorhergegangene Behandlung nicht angesprochen haben, ist bei den Patienten, welche die vorhergegangene Behandlung wegen unerwünschter hämatologischer Ereignisse abgebrochen hatten, nicht ausreichend untersucht worden. Ärzte, die eine Behandlung dieser Patienten in Betracht ziehen, sollten sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Wiederbehandlung abwägen.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Leberfunktion

Bei Patienten, die während der Behandlung Anzeichen einer Leberdekompensation entwickeln, sollte Ribavirin in Kombination mit anderen Arzneimitteln abgesetzt werden. Wenn der Anstieg der GPT-Spiegel trotz Dosisreduktion fortschreitet und klinisch signifikant ist, oder mit ansteigendem direktem Bilirubin einhergeht, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen aufgrund einer Verminderung der scheinbaren Clearance verändert. Daher wird empfohlen, bei allen Patienten vor der Anwendung von Ribavirin die Nierenfunktion zu bestimmen, vorzugsweise durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance des Patienten. Erhebliche Anstiege der Ribavirin-Plasmakonzentrationen sind bei Patienten mit einem Serumkreatinin von > 2 mg/dl oder mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min gefunden worden. Daher werden bei diesen Patienten Ribavirin-Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die Hämoglobinkonzentrationen sollen während der Behandlung intensiv überwacht und wenn nötig, Korrekturmaßnahmen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Transplantation

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit Ribavirin wurde bei Patienten nach einer Transplantation der Leber oder anderer Organe nicht untersucht. Transplantatabstoßungen der Leber und der Niere wurden im Zusammenhang mit einer Kombinationsbehandlung mit Ribavirin berichtet.

HIV-HCV-Koinfektion

Beachten Sie bitte die jeweilige Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit der HCV-Therapie angewendet werden, zu produktspezifischen Toxizitäten und das Potenzial für überschneidende Toxizitäten mit Ribavirin und anderen Arzneimitteln, sowie zu deren Beherrschung. In der Studie NR15961, in der Patienten gleichzeitig mit Stavudin und einer Interferon-Therapie mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, betrug die Inzidenz für Pankreatitis und/oder Laktazidose 3 % (12/398).

Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit HIV koinfiziert sind und eine hochaktive, antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen aufweisen (z. B. Laktazidose, periphere Neuropathie, Pankreatitis).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART erhalten, können bei der Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit einer Interferon-Behandlung ein erhöhtes Risiko haben, eine Leberdekompensation zu entwickeln, möglicherweise mit Todesfolge. Ausgangssituationen bei Zirrhose-Patienten mit einer Koinfektion, die mit einer Leberdekompensation assoziiert sein können, umfassen: erhöhtes Serum-Bilirubin, vermindertes Hämoglobin, erhöhte alkalische Phosphatase oder verminderte Thrombozytenzahl und die Behandlung mit Didanosin (DDI). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine Interferon-Behandlung und Ribavirin zusätzlich zu einer HAART verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung müssen koinfizierte Patienten eng auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation (einschließlich Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, eingeschränkte hepatische Synthesefunktion; z. B. Child-Pugh-Punktwert von 7 oder größer) überwacht werden. Der Child-Pugh-Punktwert kann durch Faktoren, die im Zusammenhang mit der Behand-

lung stehen (d. h. indirekte Hyperbilirubinämie, erniedrigtes Albumin), beeinflusst werden und ist nicht unbedingt der hepatischen Dekompensation zuzuschreiben. Die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit anderen Arzneimitteln, sollte bei Patienten mit hepatischer Dekompensation sofort abgebrochen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Didanosin wird wegen des Risikos der mitochondrialen Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Stavudin vermieden werden, um das Risiko einer überschneidenden mitochondrialen Toxizität zu begrenzen.

Labortests: Vor Beginn der Therapie müssen bei allen Patienten die hämatologischen und klinisch-chemischen Standarduntersuchungen (vollständiges Blutbild und Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Glucose, Serumkreatinin, Leberfunktionstest, Harnsäure) durchgeführt werden.

Die folgenden Ausgangswerte können als Richtlinie vor der Einleitung der Therapie mit Ribavirin als akzeptabel erachtet werden:

- Hämoglobin ≥ 12 g/dl (Frauen); ≥ 13 g/dl (Männer)

Bei Patienten mit einer HIV-HCV-Koinfektion und CD4-Zahlen unter 200 Zellen/Mikroliter liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Deshalb ist bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen Vorsicht geboten.

Die Laboruntersuchungen sind 2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn und danach, wenn klinisch indiziert, in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Frauen im gebärfähigen Alter: Bei weiblichen Patienten muss während der Behandlung und 4 Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über 7 Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Bei Anwendung von Ribavirin können wegen einer Hämolyse die Harnsäurewerte ansteigen, und deshalb müssen prädisponierte Patienten hinsichtlich der Entwicklung einer Gicht sorgfältig beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind Studien zu Wechselwirkungen von Ribavirin in Kombination mit einer

Interferon-Behandlung und Antacida durchgeführt worden. Die Ribavirin-Konzentrationen bei alleiniger Gabe oder bei gleichzeitiger Gabe mit einer Interferon-Behandlung sind gleich.

Die Möglichkeit für Wechselwirkungen kann aufgrund der langen Halbwertszeit bis zu 2 Monate (5 Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Beendigung der Ribavirin-Therapie bestehen bleiben.

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.

Antazida

Die Bioverfügbarkeit von 600 mg Ribavirin wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Methicon-haltigen Antazidums vermindert. Die 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 jedoch als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga

Es wurde gezeigt, dass Ribavirin *in vitro* die Phosphorylierung von Zidovudin und Stavudin hemmt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Jedoch resultiert aus diesen *in vitro*-Ergebnissen die Möglichkeit, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ribavirin mit Zidovudin oder Stavudin zu einer erhöhten HIV-Plasma-Virämie führen könnte. Daher wird empfohlen, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit einem dieser beiden Arzneistoffe und Ribavirin behandelt werden, die Plasma-HIV-RNA-Spiegel eng überwacht werden sollen. Bei einem Anstieg der HIV-RNA-Spiegel ist die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zu überdenken.

Didanosin (DDI)

Die gleichzeitige Gabe von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Die Verfügbarkeit von Didanosin oder seines aktiven Metaboliten (Dideoxyadenosin 5'-triphosphat) ist *in vitro* erhöht, wenn Didanosin gleichzeitig mit Ribavirin verabreicht wird. Fälle von tödlichem Leberversagen, ebenso wie periphere Neuropathie, Pankreatitis und symptomatische Hyperlaktatämie/Laktazidose sind im Zu-

sammenhang mit der Anwendung von Ribavirin berichtet worden.

Azathioprin

Durch die inhibitorische Wirkung von Ribavirin auf die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase kann der Azathioprin-Metabolismus beeinträchtigt werden, was möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen kann, die bei Patienten unter Behandlung mit Azathioprin mit einer Myelotoxizität in Verbindung gebracht wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Ribavirin mit Azathioprin das potenzielle Risiko überwiegt, sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin engmaschige hämatologische Kontrollen durchgeführt werden, um Anzeichen einer Myelotoxizität festzustellen und dann gegebenenfalls die Behandlung mit diesen Arzneimitteln zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).

HIV-HCV koinfizierte Patienten

Bei 47 HIV-HCV koinfizierten Patienten, die eine 12-wöchige pharmakokinetische Substudie abschlossen, um die Wirkung von Ribavirin auf die intrazelluläre Phosphorylierung einiger nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer (Lamivudin und Zidovudin oder Stavudin) zu prüfen, gab es keinen ersichtlichen Hinweis auf Wechselwirkungen. Jedoch waren die Konfidenzintervalle wegen der hohen Variabilität sehr weit. Die Plasmavergänglichkeit von Ribavirin schien bei gleichzeitiger Gabe von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) nicht beeinflusst zu werden.

Die Verschlimmerung einer durch Ribavirin verursachten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil des Schemas der HIV-Behandlung war, wenngleich der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin in einem antiretroviralen Therapieschema zu ersetzen, auch wenn dieses schon eingesetzt wird. Dies wäre besonders bei Patienten wichtig, die in der Vorgeschichte eine durch Zidovudin induzierte Anämie aufweisen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Präklinische Daten: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein deutliches teratogenes und/oder em-

bryotoxisches Potenzial, das bei Dosen auftrat, die weit unterhalb der für Menschen empfohlenen Dosis lagen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Augen, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden festgestellt. Die Häufigkeit und der Schweregrad der teratogenen Wirkungen nahmen mit der Steigerung der Ribavirin-Dosis zu. Das Überleben der Feten und der Nachkommenschaft war reduziert.

Weibliche Patienten: Ribavirin darf nicht bei Schwangeren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Eine Therapie mit Ribavirin darf so lange nicht begonnen werden, bis ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegt, der unmittelbar vor dem Beginn der Therapie durchgeführt wurde. Jegliche Methode der Empfängnisverhütung kann versagen. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Methode zur wirksamen Empfängnisverhütung anwenden; während dieser Zeit muss routinemäßig monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Tritt während der Therapie oder innerhalb von 4 Monaten nach dem Behandlungsende eine Schwangerschaft auf, muss die Patientin über das deutlich erhöhte teratogene Risiko für den Fetus durch Ribavirin beraten werden.

Männliche Patienten und deren weibliche Partner: Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin einnehmen, zu vermeiden. Ribavirin kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. In tierexperimentellen Studien führte Ribavirin in Dosierungen, die unter der klinischen Dosis lagen, zu Veränderungen der Spermien. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Ribavirin seine bekannte teratogene Wirkung bei der Befruchtung der Eizelle ausübt. Männlichen Patienten oder deren weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter muss daher geraten werden, während der Behandlung mit Ribavirin und bis 7 Monate nach Behandlungsende eine Methode zur wirksamen Empfängnisverhütung anzuwenden. Vor Beginn der Therapie muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angewiesen werden, ein Kondom zu benutzen, um ein Übertreten von Ribavirin auf die Partnerin zu minimieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übertritt. Im Hinblick auf

das Nebenwirkungspotenzial für gestillte Säuglinge, ist vor dem Beginn der Behandlung abzustellen.

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

Ribavirin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können andere Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, eine Wirkung haben. Bitte beachten Sie für weitere Informationen die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ein typischer sicherheitsrelevanter Aspekt von Ribavirin ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie innerhalb der ersten Behandlungswochen. Hämolytische Anämie im Zusammenhang mit einer Ribavirin-Therapie kann zu einer Schädigung der Herzfunktion und/oder einer Verschlechterung einer vorbestehenden Herzerkrankung führen. Bei einigen Patienten wurde zudem im Zusammenhang mit Hämolyse eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und der indirekten Bilirubinwerte beobachtet (siehe unten und in Abschnitt 4.4).

Die in diesem Abschnitt aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder als Spontanmeldungen hauptsächlich bei der Anwendung von Ribavirin in Kombination mit einer Interferon-Behandlung berichtet.

Innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Beachten Sie auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, bezüglich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei diesen Produkten berichtet wurden.

Chronische Hepatitis C

Die bei der Anwendung von Ribavirin in Kombination mit einer Interferon-Behandlung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig schwer. Die meisten dieser Nebenwirkungen ließen sich ohne Therapieabbruch beherrschen.

Chronische Hepatitis C bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen

Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Ribavirin in Kombination mit einer Interferon-Behandlung bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen ähnlich dem Sicherheitsprofil bei unvorbehandelten Patienten. In einer klinischen Studie mit Patienten, die zuvor auf Interferon/

Ribavirin nicht angesprochen hatten und die eine 48- oder 72-wöchige Behandlung erhielten, betrug die Häufigkeit eines Abbruchs der Behandlung mit dem Interferon und Ribavirin wegen unerwünschter Ereignisse oder auffälliger Laborwerte im 48-wöchigen Behandlungsarm 6 % bzw. 7 % und im 72-wöchigen Behandlungsarm 12 % bzw. 13 %. Gleichermaßen war bei Patienten mit Zirrhose oder mit dem Übergang zu einer Zirrhose, die Häufigkeit des Abbruchs der Behandlung mit dem Interferon und Ribavirin im 72-wöchigen Behandlungsarm höher (13 % bzw. 15 %) als im 48-wöchigen Behandlungsarm (6 % bzw. 6 %). Patienten, die eine vorhergegangene Behandlung mit Interferon/Ribavirin wegen hämatologischer Toxizität abgebrochen hatten, waren aus dieser Studie ausgeschlossen.

In einer anderen klinischen Studie wurden Patienten mit Nichtansprechen und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (Ishak Score von 3 bis 6) und niedrigen Thrombozytenausgangswerten von 50000/Mikroliter über 48 Wochen behandelt. Folgende Auffälligkeiten hämatologischer Laborwerte wurden während der ersten 20 Wochen der klinischen Prüfung beobachtet: Anämie (26 % der Patienten hatten einen Hämoglobinwert < 10 g/dl), Neutropenie (30 % hatten eine absolute Neutrophilenzahl < 750/Mikroliter) und Thrombozytopenie (13 % hatten eine Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter) (siehe Abschnitt 4.4).

Koinfektion von chronischer Hepatitis C mit dem humanen Immunschwäche-Virus

Bei HIV-HCV koinfizierten Patienten sind die Profile der klinisch unerwünschten Ereignisse, über die bei einer Interferon-Behandlung als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Ribavirin berichtet wurde, ähnlich den Profilen, die bei Patienten mit alleiniger HCV-Infektion beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen wurden bei $\geq 1\%$ bis $\leq 2\%$ der HIV-HCV-Patienten, die mit Ribavirin und Interferon als Kombinationstherapie behandelt wurden, berichtet: Hyperlaktazidämie/Laktazidose, Influenza, Pneumonie, Affektlabilität, Apathie, pharyngolaryngeale Schmerzen, Lippenentzündung, erworbene Lipodystrophie und Chromaturie. Die Behandlung mit Interferon war mit einer Abnahme der absoluten CD4+ Zellzahlen innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden, ohne prozentuale Abnahme der CD4+ Zellen. Die Abnahme der CD4+ Zellzahlen war nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie reversibel. Die Anwendung der Interferon-Behandlung hatte keinen erkennbar negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder danach. Be-

grenzte Sicherheitsdaten sind bei koinfizierten Patienten mit einer CD4+ Zellzahl < 200/Mikroliter verfügbar.

Tabelle 4 auf Seiten 6 bis 8 zeigt die Nebenwirkungen, von denen bei Patienten berichtet wurde, die mit Ribavirin hauptsächlich in Kombination mit einem Interferon behandelt wurden.

Laborwerte

In klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit einer Interferon-Behandlung, konnten die meisten Fälle abnormer Laborwerte durch Dosisanpassung wieder normalisiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei bis zu 2 % der Patienten führte dies zu erhöhten GPT-Spiegeln, was zu einer Dosisanpassung oder zu einem Abbruch der Therapie führte.

Hämolyse ist die dosislimitierende Toxizität der Ribavirin-Therapie. Bei bis zu 19 % der Patienten, die 48 Wochen mit 1.000/1.200 mg Ribavirin in Kombination mit Interferon behandelt worden waren, wurde eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl beobachtet. Bei Patienten, die 24 Wochen mit 800 mg Ribavirin und einem Interferon behandelt worden waren, zeigten 3 % eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. In den meisten Fällen trat der Hämoglobinabfall in der frühen Behandlungsphase auf und stabilisierte sich gleichzeitig mit einem kompensatorischen Anstieg der Retikulozyten.

Die meisten Fälle von Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1). Veränderungen der Laborwerte mit WHO-Grad 2 traten auf bei Hämoglobin (4 % der Patienten), Leukozyten (24 % der Patienten) und Thrombozyten (2 % der Patienten). Mäßige (absolute Neutrophilenzahl (ANC): 749-500 $\times 10^6/l$) und schwere (ANC: < 500 $\times 10^6/l$) Neutropenie wurde bei 24 % (216/887) bzw. 5 % (41/887) der Patienten beobachtet, die 48 Wochen mit Ribavirin 1000/1200 mg in Kombination mit einem Interferon behandelt wurden.

Eine Erhöhung der Harnsäurewerte und der indirekten Bilirubinwerte, verbunden mit einer Hämolyse, wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit Ribavirin in Kombination mit einem Interferon behandelt wurden. Diese Werte gingen innerhalb von vier Wochen nach Therapieende auf den Ausgangswert zurück. In seltenen Fällen (2/755) war dies mit einer klinischen Manifestation (akute Gicht) verbunden.

Laborwerte bei HIV-HCV koinfizierten Patienten

Obwohl hämatologische Toxizitäten wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei HIV-HCV-Patienten häufiger auf-

Tabelle 4: Nebenwirkungen, über die bei Ribavirin hauptsächlich in Kombination mit einem Interferon bei HCV Patienten berichtet wurde

Systemorgan-klasse	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	Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atem- wege, Bronchitis, orale Candida- mykose, Herpes simplex	Infektion der unteren Atem- wege, Infektion des Harntrakts, Pneumonie, Hautinfektionen	Endokarditis, Otitis externa		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsys- tems	Anämie, Neutropenie	Thrombozyto- penie, Lymphadenop- athie		Panzytopenie	aplastische Anämie	isolierte Aplasie der Erythropo- ese
Erkrankungen des Immunsys- tems			Sarkoidose, Thyreoiditis	Anaphylaxie, systemischer Lupus erythe- matodes, rheumatoide Arthritis	idiopathische oder thrombo- zytopenische Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentrans- plantaten, Vogt-Koyanagi- Harada Syndrom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Hyperthyreose	Diabetes			
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	Anorexie		Dehydration			
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit	Stimmung- schwankungen, emotionale Verstimmung, Angstgefühl, Aggressivität, Nervosität, verminderte Libido	Selbstmordge- danken, Halluzinationen, Zorn	Selbstmord, psychotische Erkrankungen		Manie, bipolare Stö- rungen, Mordgedanken
Erkrankungen des Nervensys- tems	Kopfschmerzen, Benommenheit, Konzentrations- schwäche	Gedächtnisstö- rungen, Synkopen, Schwäche, Migräne, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacks- störungen, Alpträume, Somnolenz	periphere Neu- ropathie	Koma, Konvulsionen, Gesichtsläh- mung	zerebrale Ischämie	
Augenerkran- kungen		Verschwom- mensehen, Augenschmer- zen, Augenentzün- dung, Xerophthalmie	Netzhautblu- tung	Optikusneuro- pathie, Papillenödem, retinale Gefäß- störung, Retinopathie, Hornhautulkus	Verlust des Seh- vermögens	seröse Netz- hautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Oh- renscherzen, Tinnitus	Gehörverlust			

Tabelle 4: Nebenwirkungen, über die bei Ribavirin hauptsächlich in Kombination mit einem Interferon bei HCV Patienten berichtet wurde

Systemorgan- klasse	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	Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzbar)
Herzerkran- kungen		Tachykardie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, supraventrikulä- re Tachykardie, Arrhythmien, Vorhofflimmern, Perikarditis		
Gefäßerkran- kungen		Erröten, Hypotonie	Hypertonie	Hirnblutungen, Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums	Dyspnoe, Husten	Belastungs- dyspnoe, Epistaxis, Nasopharyngitis, Sinus-Sekret- stauung, Nasen-Sekret- stauung, Rhinitis, rauer Hals	pfeifendes Atmen	interstitielle Pneumonitis mit letalem Ausgang, Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit, Abdominal- schmerzen	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Mundgeschwür- e, Zahnfleischblu- ten, Glossitis, Stomatitis, Flatulenz, Verstopfung, Mundtrocken- heit	Magen-Darm- blutungen, Lippen- entzündung, Zahnfleisch- entzündung	peptisches Ulkus, Pankreatitis		ischämische Colitis, Colitis ulcerosa, Pigmentierung der Zunge
Leber- und Gallenerkran- kungen			Leberfunktions- störungen	Leberversagen, Cholangitis, Fettleber		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut	Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Psoriasis, Urtikaria, Ekzem, Hauterkrankun- gen, Lichtempfind- lichkeitsreakti- onen, Nachtschweiß			Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-John- son-Syndrom, Angioödem, Erythema mul- tifforme	

Tabelle 4: Nebenwirkungen, über die bei Ribavirin hauptsächlich in Kombination mit einem Interferon bei HCV Patienten berichtet wurde

Systemorgan-klasse	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	Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe		Myositis		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Rigor, Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit, Reizbarkeit	Schmerzen im Brustkorb, Grippe-ähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallungen, Durstempfindung				
Untersuchungen		Gewichtsverlust				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Überdosis gleichzeitig eingenommener Substanzen		

traten, konnten diese in den meisten Fällen durch Dosisanpassung und den Gebrauch von Wachstumsfaktoren bewältigt werden und erforderten nur vereinzelt eine vorzeitige Beendigung der Behandlung. Ein Abfall der ANC-Spiegel unter 500 Zellen/mm³ wurde bei 13 % bzw. 11 % der Patienten beobachtet, die ein Interferon als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ wurde bei 10 % bzw. 8 % der Patienten beobachtet, die ein Interferon als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Über Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei 7 % bzw. 14 % der Patienten berichtet, die ein Interferon als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten.

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 wurden keine Fälle von Überdosierung mit Ribavirin berichtet.

Hypokalzämie und Hypomagnesiämie wurden bei Patienten beobachtet, denen mehr als das 4-Fache der maximal empfohlenen Dosis gegeben wurde. In vielen dieser Fälle wurde Ribavirin intravenös verabreicht. Da Ribavirin ein hohes Verteilungsvolumen besitzt, werden große Mengen Ribavirin durch Hämodialyse nur unzureichend entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nucleoside und Nucleotide (ausgenommen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), ATC-Code: J05A B04.

Wirkmechanismus

Ribavirin ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogen, das *in vitro* Wirksamkeit gegen einige RNA- und DNA-Viren zeigt. Der Mechanismus, durch den Ribavirin seine Wirkung gegen HCV entfaltet, ist unbekannt.

Ribavirin hatte keinen signifikanten Effekt auf die anfängliche virale Kinetik während der ersten 4 - 6 Wochen bei Patienten, die mit der Kombination von Ribavirin und einem Interferon behandelt wurden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Orale Darreichungsformen von Ribavirin als Monotherapie wurden in mehreren klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C geprüft. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten nach 6 bis 12 Monaten Therapie und einer weiteren 6-monatigen Nachbeobachtungszeit keine Wirkung der Ribavirin-Monotherapie hinsichtlich der Eliminierung des Hepatitis-Virus (HCV-RNA) oder einer Besserung des leberhistologischen Befundes.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ribavirin in Kombination mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln

Beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen direkt wirkenden antiviralen Arzneimittels für eine vollständige Beschreibung der klinischen Daten einer solchen Kombination.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2a

Die therapeutische Wirksamkeit von Interferon alfa-2a allein und in Kombination mit oral verabreichtem Ribavirin wurde in klinischen Studien mit naiven (nicht vorbehandelten) und Rückfall-Patienten verglichen, die eine virologisch, biochemisch und histologisch dokumentierte chronische Hepatitis C hatten. Sechs Monate nach Beendigung der Behandlung wurden das anhaltende biochemische und virologische Ansprechen sowie die histologische Befundbesserung ausgewertet.

Bei Rückfall-Patienten (M23136; n = 99) wurde eine statistisch signifikante Zunahme des anhaltenden virologischen und biochemischen Ansprechens auf das 10-Fache beobachtet (von 4 % auf 43 %; p < 0,01). Das günstige Ergebnis der Kombinationstherapie spiegelt sich auch in den Ansprechraten, bezogen auf den HCV-Genotyp oder den Ausgangswert der Viruslast, wider. In den Studienarmen mit der Kombinationstherapie beziehungsweise mit der Interferon-Monotherapie zeigten 28 % beziehungsweise 0 % der Patienten mit HCV-Genotyp 1 und

58 % beziehungsweise 8 % der Patienten mit einem anderen Genotyp als 1 ein anhaltendes Ansprechen. Die histologische Befundbesserung sprach zusätzlich für die Kombinationstherapie.

Unterstützende günstige Ergebnisse (Monotherapie vs. Kombinationstherapie; 6 % vs. 48 %, p < 0,04) wurden von einer kleinen, publizierten Studie mit unvorbehandelten Patienten (n = 40) berichtet, bei denen Interferon alfa-2a (3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich) zusammen mit Ribavirin eingesetzt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ribavirin wird nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von Ribavirin rasch resorbiert (mittlerer Wert $T_{max} = 1 - 2$ Stunden). Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ribavirin liegt nach einer Einzeldosis von Ribavirin im Bereich von 140 bis 160 Stunden. Ribavirin-Daten aus der Literatur belegen eine umfassende Resorption, 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 der AUC_{0-12h} ist nach Einzeldosen von 200 - 1200 mg Ribavirin annähernd linear. Die mittlere scheinbare orale Clearance von Ribavirin liegt nach einer Ribavirin Einzeldosis von 600 mg bei 22 - 29 Liter/Stunde. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 4.500 Liter nach der Verabreichung von Ribavirin. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Nach oralen Einzeldosen von Ribavirin wiesen die pharmakokinetischen Größen von Ribavirin eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität auf (intraindividuelle Variabilität ≤ 25 % bei AUC und C_{max}), die ihre Ursache in dem extensiven First-Pass-Metabolismus und dem Transfer innerhalb und über das Blutkompartiment hinaus haben kann.

Verteilung

Der Transport von Ribavirin in Nicht-Plasma-Kompartimenten wurde sehr umfassend an Erythrozyten untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass er primär über einen äquilibrierenden Nucleosid-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 von Vollblut- zu Plasma-Ribavirin-Konzentrationen beträgt annähernd 60 : 1. Der Überschuss von Ribavirin im Vollblut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden absondert in Erythrozyten vor.

Biotransformation

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

Elimination

Entsprechend den Literaturdaten führt Ribavirin bei einer Mehrfachdosierung zu einer ausgeprägten Kumulation im Plasma, wobei die AUC_{12h} der Mehrfachdosis das 6-fache der Einzeldosis beträgt. Nach oraler Einnahme von 600 mg zweimal täglich wurde ein Steady State nach etwa vier Wochen erreicht, wobei die mittleren Plasmakonzentrationen im Steady State ungefähr 2200 ng/ml betragen. Nach Absetzen der Behandlung betrug die Halbwertszeit ungefähr 300 Stunden, was wahrscheinlich die langsame Eliminierung aus den Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

Wechselwirkungen mit Nahrung

Die Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ribavirin war nach einer gleichzeitigen Einnahme einer fettreichen Mahlzeit erhöht. Die ermittelten Ribavirin-Parameter $AUC_{(0-192\text{ Stunden})}$ und C_{max} stiegen jeweils um 42 % beziehungsweise 66 %, wenn Ribavirin mit einem fettreichen Frühstück eingenommen wurde, im Vergleich zur Einnahme zwischen den Mahlzeiten. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. Die Ribavirin-Werte waren nach einer mit der Nahrung verabreichten Mehrfachdosierung bei den Patienten, die Ribavirin und eine Interferon-Behandlung erhielten vergleichbar. Um optimale Plasmakonzentrationen zu erreichen, wird empfohlen, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen.

Nierenfunktion

Die scheinbare Clearance von Ribavirin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min, darunter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die sich einer kontinuierlichen Hämodialysebehandlung unterziehen, reduziert und entspricht etwa 30 % der Clearance von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Auf Grundlage einer kleinen Studie bei Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min), die verringerte Dosen von jeweils 600 mg oder 400 mg Ribavirin täglich erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min), die mit der Ribavirin Standarddosis behandelt wurden, eine 20 bis 30 % hö-

here Plasmavergfügbarkeit von Ribavirin (AUC) festgestellt. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter kontinuierlicher Hämodialysebehandlung, die 200 mg Ribavirin täglich erhielten, wiesen eine mittlere Plasmavergfügbarkeit von Ribavirin (AUC) auf, die etwa 20 % niedriger war als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen eine Standarddosis von 1.000/1.200 mg Ribavirin täglich verabreicht wurde. Plasma-Ribavirin wird durch Hämodialyse mit einer Eliminationsrate von etwa 50 % entfernt. Jedoch werden aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Ribavirin große Mengen Ribavirin durch Hämodialyse nur unzureichend aus dem Körper entfernt. Bei Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung, die mit den in dieser Studie untersuchten Dosen behandelt wurden, wurde eine erhöhte Anzahl an Nebenwirkungen beobachtet.

Aufgrund von pharmakokinetischen Modellen und Simulationen werden bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Diese angepassten Dosierungen sollen zu Ribavirin-Plasmakonzentrationen führen, die vergleichbar sind mit jenen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die die Standard Ribavirin-Dosis erhalten. Die meisten der empfohlenen Dosierungen sind aus PK-Modellen und -Simulationen abgeleitet und sind nicht in klinischen Studien untersucht worden.

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 über 65 Jahre

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Daten an geriatrischen Patienten erhoben. In einer veröffentlichten pharmakokinetischen Studie an verschiedenen Populationen war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Patienten unter 18 Jahren: Beachten Sie die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin in dieser Patientengruppe zugelassen sind.

Für Patienten unter 18 Jahren ist keine pharmakokinetische Analyse durchgeführt worden.

Populationskinetik

In einer populationskinetischen Analyse wurden die Plasmakonzentrationswerte

aus fünf klinischen Studien ausgewertet. Während in Modellberechnungen für die Clearance das Körpergewicht und die Rasse statistisch signifikante Kovarianten waren, erwies sich nur der Einfluss des Körpergewichtes als klinisch bedeutsam. Die Clearance nahm als Funktion des Körpergewichtes zu und variiert entsprechend der Prognose über einen Körpergewichtsbereich von 44 bis 155 kg von 17,7 bis 24,8 l/h. Bis zu einem unteren Wert von 34 ml/min beeinflusste die Kreatinin-Clearance nicht die Ribavirin-Clearance.

Übergang in die Samenflüssigkeit

Der Übergang von Ribavirin in die Samenflüssigkeit ist untersucht worden. Die Ribavirin-Konzentrationen in der Samenflüssigkeit sind in etwa doppelt so hoch wie die Konzentrationen im Serum. Jedoch ist die systemische Ribavirin-Exposition bei Frauen nach Geschlechtsverkehr mit behandelten männlichen Patienten kalkuliert worden und hat sich im Vergleich zu therapeutischen Ribavirin-Plasmakonzentrationen als sehr gering herausgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin hat sich in Studien bei allen untersuchten Tierspezies weit unterhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis als embryotoxisch und/oder teratogen erwiesen. Es wurden Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt beobachtet. Die Häufigkeit und der Schweregrad der teratogenen Effekte stiegen mit einer Dosiserhöhung an. Die Überlebensrate der Feten und Nachkommen war vermindert.

Hauptzielorgan für die Toxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien, einschließlich Studien mit Hunden und Affen, waren die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Absetzen der Therapie rasch reversibel. Eine hypoplastische Anämie wurde in der subchronischen Studie nur bei Ratten und unter der hohen Dosis von 160 mg/kg/Tag beobachtet.

In den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ribavirin an Nager und Hunde kam es zu einer beständigen Verminderung von Leukozyten und/oder Lymphozyten, bei Affen kam es zu einem vorübergehenden Abfall. Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben an Ratten zeigten eine Verarmung des Thymus und/oder eine Verarmung der thymusabhängigen Bereiche der Milz (periarterielle Lymphscheide, weiße Pulpa) und der mesenterialen Lymphknoten an Lymphozyten. Nach wiederholter Gabe von Ribavirin an Hunde wurden ein vergrößertes Lumen und/oder eine Nekrose der Krypten des

Duodenums beobachtet. Ebenso traten chronische Entzündung des Dünndarms und Erosion des Ileums auf.

In Untersuchungen mit wiederholten Gaben an Mäuse, in denen die Wirkung von Ribavirin auf die Hoden und Spermien geprüft wurde, traten Veränderungen der Spermien weit unterhalb der therapeutischen Dosen auf. Nach Absetzen der Therapie war die Ribavirin induzierte testikuläre Toxizität innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen fast vollständig reversibel.

Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin über ein genotoxisches Potenzial verfügt. Ein *in vitro*-Transformations-Assay mit Ribavirin war positiv. Eine genotoxische Wirkung wurde im *in vivo*-Maus-Micronucleus-Assay beobachtet. Ein Dominant-Letal-Assay bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass bei Ratten auftretende Mutationen nicht durch Spermien übertragen werden. Ribavirin ist wahrscheinlich beim Menschen kanzerogen.

Die Verabreichung von Ribavirin in Kombination mit einem Interferon verursachte keine unerwartete Toxizität bei Affen. Die größte Veränderung, die mit der Behandlung einherging, war eine reversible schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, die stärker ausgeprägt war, als wenn sie durch die einzelnen Wirkstoffe verursacht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Inulin
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Mylan 200 mg Filmtabletten:
168 Tabletten in HDPE-Flaschen mit einer weißen, kindergesicherten Polypropylen-Schraubkappe.

Ribavirin Mylan 400 mg Filmtabletten:
56 Tabletten in HDPE-Flaschen mit einer weißen, kindergesicherten Polypropylen-Schraubkappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ribavirin Mylan 200 mg Filmtabletten:
86080.00.00

Ribavirin Mylan 400 mg Filmtabletten:
86081.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Juni 2013

Datum der Verlängerung der Zulassung:
17. Januar 2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2017(1)

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig