



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rötlich braune, ovale, abgeschrägt bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „F“ auf der einen Seite und „11“ auf der anderen Seite. Die Größe ist 17,6 mm x 7,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Aurobindo ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C.

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 bitte auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Aurobindo zur Behandlung einer Hepatitis C angewendet werden.

Art der Anwendung

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

Dosierung

Zu verabreichende Dosis

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

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung hängt davon ab, mit welchen Arzneimitteln Ribavirin kombiniert wird und kann von verschiedenen Eigenschaften des Patienten oder des Virus abhängen, wie z. B. Genotyp, Koinfektionsstatus, frühere Behandlungen, Ansprechen während der Behandlung.

Beachten Sie bitte auch die Fachinformation des Arzneimittels, das in Kombination mit Ribavirin Aurobindo angewendet wird.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die Anpassung der Dosis von Ribavirin Aurobindo ist abhängig von den Arzneimitteln,

mit denen es in Kombination angewendet wird.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise durch Ribavirin verursacht wurde, muss die Ribavirin-Dosis angepasst oder Ribavirin gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder an Intensität nachlässt. Tabelle 2 im Anhang zeigt Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen auf der Grundlage der Hämoglobinkonzentration und des kardialen Status des Patienten.

Beachten Sie die Fachinformationen von Peginterferon alfa oder Interferon alfa zu Dosisanpassungen und/oder zum Absetzen, wenn schwere Nebenwirkungen auftreten, die möglicherweise durch diese Arzneimittel verursacht wurden.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei 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 von Ribavirin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min nach Tabelle 3 im Anhang zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 5.2).

Die Therapie sollte mit äußerster Vorsicht und intensiver Beobachtung der Hämoglobinkonzentrationen begonnen werden (oder fortgesetzt werden, wenn sich eine Nierenfunktionsstörung während der Therapie entwickelt hat), und soweit notwendig, sollten Korrekturen während des ganzen Behandlungszeitraumes vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn sich schwere Nebenwirkungen oder Abweichungen der Laborwerte entwickeln, ist Ribavirin gegebenenfalls abzusetzen, bis die Nebenwirkung abklingt oder an Intensität nachlässt. Wenn die Unverträglichkeit nach Wiederaufnahme von Ribavirin fortbesteht, ist die Ribavirin-Therapie abzusetzen. Für Kinder und Jugendliche mit beeinträchtigter Nierenfunktion liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen:

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

Anwendung bei älteren 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.

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:

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 der Hepatitis C. Bei Kindern und Jugendlichen (6 - 18 Jahre) liegen

nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit Peginterferon alfa-2a vor. Bei Kindern ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung bezüglich der Anwendung von Ribavirin erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Ribavirin Aurobindo ist unter folgenden Umständen kontraindiziert:

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

Beachten Sie auch die Fachinformationen der in Kombination mit Ribavirin angewendeten Arzneimittel hinsichtlich der Gegenanzeigen zu diesen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribavirin darf nicht als Monotherapie angewendet werden.

Kombinationstherapie von Ribavirin mit (Peg-)Interferon alfa

Die folgenden schweren Nebenwirkungen sind mit einer Kombinationstherapie von Ribavirin mit (Peg-)Interferon alfa verbunden. Diese beinhalten:

- Schwere psychiatrische und ZNS-Nebenwirkungen (wie Depression, Suizidgedanken, Suizidversuch, aggressives Verhalten u.a.)
- Schwere Augenerkrankungen
- Zahn- und parodontale Erkrankungen
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, in manchen Fällen irreversibel

Bitte beachten Sie vor Einleitung der Therapie die Fachinformation von (Peg-)Interferon alfa hinsichtlich Details zu den Empfehlungen und der Behandlung dieser Nebenwirkungen.

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.



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

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 15 % der Patienten, die 48 Wochen mit 1.000/1.200 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, und bei bis zu 19 % der Patienten, die in Kombination mit Interferon alfa-2a 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 Peginterferon alfa-2a 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 Knochenmarksuppression innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Anwendung von Ribavirin und einem Peginterferon bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin berichtet worden. Diese Myelotoxizität war nach Absetzen der antiviralen 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 und Peginterferon alfa-2a 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 Leberdekomensation 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-Plasma-Konzentrationen 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 Dosisanpassungen von Ribavirin empfohlen (siehe Abschnitt 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 Behandlung mit Peginterferon alfa-2a in Kombination 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 Peginterferon alfa-2a alleine oder in Kombination mit Ribavirin berichtet.

HIV-HCV-Koinfektion: Es sind die jeweilige Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel zu beachten, die zusammen mit der HCV-Therapie angewendet werden, zu produktspezifischen Toxizitäten und potenziell sich überschneidenden Toxizitäten von Ribavirin und den 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 Interferonen ein erhöhtes

Risiko haben, eine Leberdekomensation zu entwickeln, möglicherweise mit Todesfolge. Ausgangssituationen bei Zirrhose-Patienten mit einer Koinfektion, die mit einer Leberdekomensation 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 Peginterferon alfa-2a 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 Behandlung 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



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

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 zur Erfassung von Wechselwirkungen von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a, Interferon alfa-2b und Antazida durchgeführt worden. Die Ribavirin-Konzentrationen bei alleiniger Gabe oder bei gleichzeitiger Gabe mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2a 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 AUC₀₋₁₂ 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 ange-

wendet wird. Fälle von tödlichem Leberversagen, ebenso wie periphere Neuropathie, Pankreatitis und symptomatische Hyperlaktatämie/Laktazidose sind im Zusammenhang 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 Peginterferon alfa-2 mit 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 Plasmaverfügbarkeit 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, wengleich 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

Präklinische Daten: Bei allen Tierespezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein deutliches teratogenes und/oder embryotoxisches 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 Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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 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 abzustillen.

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

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

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

4.8 Nebenwirkungen

Das herausragende Sicherheitsproblem von Ribavirin ist eine hämolytische Anämie, die innerhalb der ersten Wochen der Behandlung auftritt. Eine hämolytische Anämie im Zusammenhang mit einer Ribavirin-Therapie kann zu einer Verschlechterung der Herzfunktion und/oder zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Herzerkrankung führen. Bei einigen Patienten wurde auch ein Anstieg der Harnsäurewerte und der indirekten Bilirubinwerte, die mit einer Hämolyse verbunden sind, beobachtet (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien berichtet und/oder als Nebenwirkungen in Spontanberichten gemeldet, vor allem wenn Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2a angewendet wurde.

Für Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2a erhalten haben, wurden im Wesentlichen dieselben Nebenwirkungen gemeldet wie bei der Kombinations-therapie von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a.

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, hinsichtlich zusätzlicher Nebenwirkungen, die unter diesen Arzneimitteln gemeldet wurden.

Chronische Hepatitis C

Die bei der Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a 180 µg am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren meist leicht bis mäßig schwer. Die meisten davon ließen sich ohne Therapieabbruch beherrschen.

Chronische Hepatitis C bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen

Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a bei Patienten mit vorhergehendem Nichtansprechen ähnlich wie das Sicherheitsprofil bei unvorbehandelten Patienten. In einer klinischen Studie mit Patienten, die zuvor auf pegyliertes Interferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen hatten und die eine 48- oder 72-wöchige Behandlung erhielten, betrug die Häufigkeit eines Abbruchs der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a 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 Peginterferon alfa-2a und Ribavirin im 72-wöchigen Behandlungsarm höher (13 % bzw. 15 %) als im 48-wöchigen Behandlungsarm (6 % bzw. 6 %). Patienten, die eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/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 50.000/mm³ 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/mm³) und Thrombozytopenie (13 % hatten eine Thrombozytenzahl <50.000/mm³), (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 Peginterferon alfa-2a 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 ≥ 1 % bis ≤ 2 % der HIV-HCV-Patienten, die mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a als Kombinationstherapie behandelt wurden, berichtet: Hyperlaktazidämie/Laktazidose, Influenza, Pneumonie, Affektlabilität, Apathie, Tinnitus, pharyngolaryngeale Schmerzen, Lippenentzündung, erworbene Lipodystrophie und Chromaturie. Die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a 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 von Peginterferon alfa-2a hatte keinen erkennbar negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder danach. Begrenzte Sicherheitsdaten sind bei koinfizierten Patienten mit einer CD4+ Zellzahl < 200/Mikroliter verfügbar (siehe Fachinformation zu Peginterferon alfa-2a).

Tabelle 4 im Anhang zeigt die Nebenwirkungen, von denen bei Patienten berichtet wurde, die mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a behandelt wurden.

Laborwerte: In klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a konnten die meisten Fälle abnormer Laborwerte durch Dosisanpassung wieder normalisiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin führte bei bis zu 2 % der Patienten 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 15 % der Patienten, die 48 Wochen mit 1.000/1.200 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelt worden waren, und bei bis zu 19 % der Patienten, die in Kombination mit Interferon alfa-2a behandelt worden waren, wurde eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl beobachtet. Bei Patienten, die 24 Wochen mit 800 mg Ribavirin und Peginterferon alfa-2a 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]: 0,749 – 0,5 x 10⁹/l) und schwere (ANC: < 0,5 x 10⁹/l) Neutropenie wurde in 24 % (216/887) bzw. 5 % (41/887) der Patienten beobachtet, die 48 Wochen mit Ribavirin 1.000/1.200 mg in Kombination mit Peginterferon alfa-2a 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 Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a 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 auftraten, 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 Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ wurde bei 10 % bzw. 8 % der Patienten beobachtet, die Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Über Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei 7 % bzw. 14 % der Patienten berichtet, die Peginterferon alfa-2a 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



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide (ausgenommen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)
ATC-Code: J05AP01

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

Bei Patienten mit Hepatitis C, die eine Therapie mit 180 µg Peginterferon alfa-2a erhalten und darauf ansprechen, nehmen die HCV-RNA-Level biphasisch ab. Die erste Phase der Abnahme tritt 24 bis 36 Stunden nach der ersten Dosis von Peginterferon alfa-2a ein, gefolgt von der zweiten Phase der Abnahme, die bei den Patienten mit anhaltendem Ansprechen über die nächsten 4 bis 16 Wochen fort dauert. 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 pegyliertem Interferon alfa-2a oder Interferon alfa behandelt wurden.

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 DAA

Beachten Sie bitte die Fachinformation der entsprechenden direkt antiviral wirksamen Substanz für eine vollständige Beschreibung der klinischen Daten bei einer derartigen Kombination. In der vorliegenden Fachinformation wird nur die Anwendung von Ribavirin zusammen mit (Peg-)Interferon eingehend beschrieben.

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a

Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen
Siehe Fachinformation von Peginterferon alfa-2a.

Studienergebnisse bei unvorbehandelten Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a wurde in 2 zulassungsrelevanten Studien (NV15801 + NV15942) mit insgesamt 2.405 Patienten geprüft. Bei allen klinischen Studien wurden Interferon-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C ausgewählt, die durch nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel, erhöhte GPT-Spiegel und eine Leberbiopsie, die mit einer chronischen Hepatitis C übereinstimmte, gesichert war. In der Studie NR15961 waren nur HIV-HCV koinfizierte Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Diese Patienten hatten eine stabile HIV-Erkrankung und die mittlere CD4-T-Zellzahl lag bei etwa 500 Zellen/Mikroliter.

Studie NV15801 (1.121 behandelte Patienten) verglich die Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (180 Mikrogramm einmal wöchentlich) und Ribavirin (1.000/1.200 mg täglich) mit entweder Peginterferon alfa-2a Monotherapie oder der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b und Ribavirin. Die Kombination von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin war signifikant wirksamer als entweder die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b und Ribavirin oder die Peginterferon alfa-2a Monotherapie.

Studie NV15942 (1.284 behandelte Patienten) verglich die Wirksamkeit über zwei Behandlungszeiträume (24 Wochen und 48 Wochen) und zwei Dosierungen von Ribavirin (800 mg und 1.000/1.200 mg).

Zu den Behandlungsschemata für HCV-Patienten und HIV-HCV koinfizierte Patienten, zur Dauer der Behandlung und zu den Studienergebnissen siehe jeweils Tabelle 5, 6, 7 und 13 im Anhang. Virologisches Ansprechen wurde definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze, bestimmt mit dem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, Version 2.0 (Nachweisgrenze 100 Kopien/ml, entsprechend 50 Internationalen Einheiten/ml) und anhaltendes Ansprechen wurde definiert als negative Probe etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung.

Das virologische Ansprechen bei Patienten, die nur mit HCV infiziert sind und die mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a in Kombination behandelt wurden, ist in Abhängigkeit vom Genotyp und von der Ausgangsviruslast sowie in Abhängigkeit vom Genotyp, der Ausgangsviruslast und dem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in Tabelle 6 und Tabelle 7 im Anhang zusammengefasst. Die Ergebnisse aus der Studie NV15942 bilden die Grundlage für eine Dosierungsempfehlung aufgrund der Genotypen, der Ausgangsviruslast und dem virologischen Ansprechen in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 6 und 7 im Anhang).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata war grundsätzlich nicht durch die Ausbildung/Nichtausbildung einer Zirrhose beeinflusst. Deshalb sind die Therapieempfehlungen für Genotyp 1, 2 oder 3 unabhängig von diesem Ausgangsparameter.

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen bei Genotyp 1 und 4 wurde auf der Grundlage eines anhaltenden raschen virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in den Studien NV15942 und ML17131 beobachtet worden war (siehe Tabelle 7 im Anhang).

Obwohl begrenzt, weisen Daten darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlung auf 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein könnte (siehe Tabelle 8 im Anhang).

Eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen bei Patienten mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 wurde auf der Grundlage eines raschen anhaltenden virologischen Ansprechens geprüft, welches bei Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 in der Studie NV17317 beobachtet worden war (siehe Tabelle 9 im Anhang).

In der Studie NV17317 erhielten alle Patienten, welche mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 800 mg, randomisiert für die Behandlung entweder über 16 oder über 24 Wochen. Insgesamt ergab die Behandlung über 16 Wochen ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65 %) als die Behandlung über 24 Wochen (76 %) ($p < 0,0001$).

Das anhaltende virologische Ansprechen, welches bei einer Behandlungsdauer von 16 und 24 Wochen erreicht wurde, wurde auch in einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und eine niedrige Ausgangsviruslast hatten (siehe Tabelle 9 im Anhang).

Derzeit ist noch unklar, ob bei einer Verkürzung der Behandlung auf 16 Wochen eine höhere Dosierung von Ribavirin (z.B. 1.000/1.200 mg/Tag je nach Körpergewicht) zu einer höheren Rate von anhaltendem virologischen Ansprechen führt als 800 mg/Tag.

Die Daten zeigen, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 10 im Anhang).

Chronische Hepatitis C bei vorbehandelten Patienten mit Nichtansprechen

In der Studie MV17150 wurden Patienten, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, in vier verschiedene Behandlungsgruppen randomisiert:

- Peginterferon alfa-2a 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 60 Wochen
- Peginterferon alfa-2a 360 Mikrogramm/Woche für 12 Wochen, gefolgt von 180 Mikrogramm/Woche für weitere 36 Wochen
- Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm/Woche für 72 Wochen
- Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm/Woche für 48 Wochen

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Alle Patienten erhielten Ribavirin (1.000 oder 1.200 mg/Tag) in Kombination mit Peginterferon alfa-2a. Alle Behandlungsarme erfuhren eine 24-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtung.

Multiple Regression und gepoolte Gruppenanalysen, die den Einfluss von Behandlungsdauer und der Anwendung der Induktionsdosis bewerten, identifizierten die Behandlungsdauer von 72 Wochen eindeutig als den wesentlichen Treiber, um ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen. Unterschiede im anhaltenden virologischen Ansprechen, basierend auf Behandlungsdauer, Demographie und bestem Ansprechen auf vorhergegangene Behandlung sind in Tabelle 11 im Anhang dargestellt.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die auf eine vorhergegangene Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 1.000/1.200 mg/Tag behandelt. Patienten, die nach 20 Behandlungswochen nicht nachweisbare Spiegel von HCV-RNA erreichten, wurden für insgesamt 48 Wochen mit der Kombinationstherapie von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin weiterbehandelt und nach Ende der Behandlung weitere 24 Wochen nachbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für anhaltendes virologisches Ansprechen variierte in Abhängigkeit des vorhergegangenen Behandlungsschemas (siehe Tabelle 12 im Anhang).

HCV-Patienten mit normalen GPT-Werten
In der Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen GPT-Werten randomisiert und erhielten Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm/Woche und Ribavirin 800 mg/Tag für entweder 24 oder 48 Wochen, gefolgt von einer 24-wöchigen behandlungsfreien Beobachtungsperiode, oder sie erhielten in der Kontrollgruppe während 72 Wochen keine Behandlung. Das anhaltende virologische Ansprechen, über das in den Behandlungsarmen dieser Studie berichtet wurde, war ähnlich den entsprechenden Behandlungsarmen der Studie NV15942.

Kinder und Jugendliche
In der Investigator-Sponsored CHIPS-Studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) wurden 65 Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion mit Peginterferon alfa-2a 100 Mikrogramm/m² subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag für 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) oder 48 Wochen (alle anderen Genotypen) behandelt. Vorläufige und begrenzte Daten zur Sicherheit zeigten keine evidente Abweichung vom bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion. Es ist jedoch zu betonen, dass über einen potenziellen Einfluss auf das Wachstum nicht berichtet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren ähnlich zu denen, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

HIV-HCV koinfizierte Patienten
Das virologische Ansprechen bei HIV-HCV koinfizierten Patienten, die mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a als Kombinationstherapie behandelt wurden, ist bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast in der nachfolgenden Tabelle 13 im Anhang zusammengefasst.

In einer Folgestudie (NV18209) mit HCV-Genotyp 1 und HIV koinfizierten Patienten wurde die Therapie mit Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm/Woche in Kombination mit entweder Ribavirin 800 mg täglich oder 1.000 mg bzw. 1.200 mg (< 75 kg bzw. ≥ 75 kg) täglich über 48 Wochen verglichen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gepowert. Das Sicherheitsprofil in beiden Ribavirin Gruppen stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil einer Therapie von Peginterferon alfa-2a in Kombination mit Ribavirin überein und gab keinen Hinweis auf relevante Unterschiede mit Ausnahme einer leicht erhöhten Anämierate im Studienarm mit hoher Ribavirin Dosis.

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 gegenüber Kombinationstherapie; 6 % zu 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

Ribavirin wird nach 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 um-

fassende 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 200-1.200 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 Anwendung von Ribavirin. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Nach oralen Einzeldosen von Ribavirin weisen 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.

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 abgedeckt in Erythrozyten vor.

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

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 2.200 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



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Nahrung verabreichten Mehrfachdosierung bei den Patienten, die Peginterferon alfa-2a und Ribavirin erhielten, vergleichbar mit den Werten der Patienten, die Interferon alfa-2b und Ribavirin erhalten hatten. 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 um 20 bis 30 % höhere Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin (AUC) festgestellt. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter kontinuierlicher Hämodialysebehandlung, die 200 mg Ribavirin täglich erhielten, wurde festgestellt, dass die mittlere Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin (AUC) 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. Auf der Basis von pharmakologischen Modellen und Simulationen werden Dosisanpassungen bei Patienten mit relevanter Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es ist zu erwarten, dass diese angepassten Dosen zu Plasmakonzentrationen führen, die mit denjenigen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die die Standarddosis von Ribavirin erhalten, vergleichbar sind. Die meisten der empfohlenen Dosen stammen von PK-Modellen und Simulationen und wurden nicht in klinischen Prüfungen untersucht.

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.

Geriatrische 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.

Patienten unter 18 Jahren: Beachten Sie die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin für diese Altersgruppe angezeigt sind.

Es wurden keine pharmakokinetischen Analysen von Ribavirin bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

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, Knochengewebe 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 Atrophie des Thymus und/oder eine Atrophie 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 Spermatogeneszyklen 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 Peginterferon alfa-2a 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:
Mikrokristalline Cellulose (Grade 102)
Mikrokristalline Cellulose (Grade 101)
Vorverkleisterte Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon (K-30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Talkum (E533b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Aurobindo Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus klarer PVC-Aluminiumfolie bzw. in HDPE-Flasche mit Polypropylen-Verschluss erhältlich.



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Packungsgrößen:
Blisterpackungen: 14, 20, 28, 42, 56, 84,
112, 140 und 168 Filmtabletten

HDPE-Flasche:
14, 28, 56, 84 und 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aurobindo Pharma GmbH
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089 3700338-0
Telefax: 089 3700338-22

8. ZULASSUNGSNUMMER

91114.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULAS- SUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULAS- SUNG

25. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

01.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Anhang

Tabelle 1. Dosierungsempfehlung für Ribavirin in Abhängigkeit vom verwendeten Kombinationsmedikament		
Verwendetes Kombinationsmedikament	Tägliche Ribavirin-Dosis	Zahl der 200/400 mg Tabletten
Direkt antiviral wirksame Substanzen (direct acting antivirals, DAA)	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
Peginterferon alfa-2a mit DAA	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
Peginterferon alfa-2a ohne DAA	Genotyp 2/3 nicht vorbehandelt Genotyp 2/3/4 mit HIV-Koinfektion 800 mg	4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends) oder 2 x 400 mg (1 morgens, 1 abends)
	Genotyp 1/4 Genotyp 2/3 vorbehandelt Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
Interferon alfa-2a ohne DAA	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
Peginterferon alfa-2b mit oder ohne DAA	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends) oder 2 x 400 mg (1 morgens, 1 abends)
	65–80 kg = 1000 mg	5 (2 morgens, 3 abends)
	81–105 kg = 1200 mg	6 (3 morgens, 3 abends)
	> 105 kg = 1400 mg	7 (3 morgens, 4 abends)

Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisanpassung bei behandlungsbedingter Anämie		
Laborwerte	Reduzierung nur der Ribavirin Dosis auf [1] [2] wenn:	Absetzen von Ribavirin wenn:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herz-erkrankung	<10 g/dl	<8.5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herz-erkrankung 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 1000 mg (< 75 kg) oder 1200 mg (> 75 kg) erhalten, ist die Ribavirin-Dosis auf 600 mg täglich zu reduzieren (eine 200 mg-Tablette morgens und zwei 200 mg-Tabletten oder eine 400 mg-Tablette abends). Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Ribavirin-Behandlung 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 Dosen von 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) oder 1400 mg (> 105 kg) erhalten, wird die Ribavirin-Dosis zuerst um 200 mg/Tag reduziert (bei Patienten, die 1400 mg erhalten, um 400 mg/Tag). Bei Bedarf erfolgt eine zweite Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag. Patienten, deren Ribavirin-Dosis auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Tablette am Morgen und zwei 200 mg-Tabletten oder eine 400 mg-Tablette am Abend.

Tabelle 3: Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung	
Kreatinin-Clearance	Ribavirindosis (pro Tag)
30–50 ml/min	Abwechselnd alle 2 Tage 200 mg täglich oder 400 mg täglich
< 30 ml/min	200 mg täglich
Hämodialyse	200 mg täglich

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

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

Systemorganklasse	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*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, orale Candidamykose, Herpes simplex	Infektion der unteren Atemwege, Pneumonie, Infektion des Harntrakts, Hautinfektionen	Endokarditis, Otitis externa		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Neutropenie	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie		Panzytopenie	aplastische Anämie	Isolierte Aplasie der Erythropoese
Erkrankungen des Immunsystems			Sarkoidose, Thyreoiditis	Anaphylaxie, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis	idiopathische oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentransplantaten, Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Hyperthyreose	Diabetes			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Dehydration			
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit	Stimmungsschwankungen, emotionale Verstimmung, Angstgefühl, Aggressivität, Nervosität, verminderte Libido	Selbstmordgedanken, Halluzinationen, Zorn	Selbstmord, psychotische Erkrankungen		Manie, bipolare Störungen, Mordgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit, Konzentrationschwäche	Gedächtnisstörungen, Synkopen, Schwäche, Migräne, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörungen, Albträume, Somnolenz	periphere Neuropathie	Koma, Konvulsionen, Gesichtslähmung	zerebrovaskuläre Ischämie	
Augenerkrankungen		Verschwommensehen, Augenschmerzen, Augenentzündung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuropathie, Papillenödem, retinale Gefäßstörung, Retinopathie, Hornhautulkus	Verlust des Sehvermögens	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Ohrenschmerzen, Tinnitus	Gehörverlust			
Herzkrankungen		Tachykardie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmien, Vorhofflimmern, Perikarditis		
Gefäßerkrankungen		Erröten, Hypotonie	Bluthochdruck	Hirnblutungen, Vasculitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Nasopharyngitis, Sinus-Sekretstauungen, Nasen-Sekretstauungen, Rhinitis, rauher Hals	pfeifendes Atmen	interstitielle Pneumonitis mit letalem Ausgang, Lungenembolie		



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

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

Systemorganklasse	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*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Mundgeschwüre, Zahnfleischbluten, Glossitis, Stomatitis, Flatulenz, Verstopfung, Mundtrockenheit	Magen-Darmblutungen, Lippenentzündung, Zahnfleischentzündung	peptisches Ulkus, Pankreatitis		Ischämische Kolitis, Colitis ulcerosa, Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Leberversagen, Cholangitis, Fettleber		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut	Exanthem, vermehrtes Schwitzen, Psoriasis, Urtikaria, Ekzem, Hauterkrankungen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Nachtschweiß			Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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				
Verletzungen und Vergiftungen				Überdosis gleichzeitig eingenommener Substanzen		

*Nach der Markteinführung aufgetreten

**Tabelle 5
Virologisches Ansprechen der gesamten Population (einschließlich nicht zirrhotischen und zirrhotischen Patienten)**

	Studie NV15942		Studie NV15801	
	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg (n=436) 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg (n=453) 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Interferon alfa-2b 3 Mio.I.E. (n=444) 48 Wochen	
Ansprechen bei Therapieende	68%	69%	52%	
Anhaltendes Ansprechen über alle Genotypen	63%	54%*	45%*	

* 95 % Konfidenzintervall für die Differenz: 3 % bis 16 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,003



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Tabelle 6 Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a

	Studie NV15942			Studie NV15801		
	Ribavirin 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180µg 24 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Ribavirin 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Interferon alfa-2b 3 Mio.I.E. 48 Wochen
Genotyp 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41%(102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Niedrige Viruslast	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44 % (41/94)
Hohe Viruslast	16 % (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotyp 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61% (88/145)
Niedrige Viruslast	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65 % (34/52)
Hohe Viruslast	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Ausgangslast = > 800.000 I.E./ml

* Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm, 48 Wochen vs. Ribavirin 800 mg + Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm, 48 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 1,52 (1,07 bis 2,17), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,020

† Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm, 48 Wochen vs. Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm, 24 Wochen: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,12 (1,30 bis 3,46), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,002

Tabelle 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen nach raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei HCV-Patienten

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen
Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Niedrige Viruslast	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Hohe Viruslast	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Niedrige Viruslast	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Hohe Viruslast	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 kein rasches virologisches Ansprechen	(3/6)	(4/6)	-

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4 und HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 24

Tabelle 8 Rückfall nach virologischem Ansprechen am Ende der Behandlung in der Population mit raschem virologischem Ansprechen

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 Wochen
Genotyp 1 rasches virologisches Ansprechen	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Niedrige Viruslast	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Hohe Viruslast	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotyp 4 rasches virologisches Ansprechen	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)



Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Tabelle 9 Anhaltendes virologisches Ansprechen insgesamt und basierend auf raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei HCV-Patienten

Studie NV17317				
	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 Wochen	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Behandlungsunterschied 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Genotyp 2 oder 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	p<0,0001
Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	p=0,0006
Niedrige Viruslast	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	p=0,11
Hohe Viruslast	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	p=0,002

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml als Ausgangswert; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml als Ausgangswert
 Rasches virologisches Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4

Tabelle 10 Rückfall nach virologischem Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit einem raschem virologischen Ansprechen

Studie NV17317				
	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 Wochen	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Behandlungsunterschied 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Genotyp 2 oder 3 rasches virologisches Ansprechen	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	p<0,0001
Niedrige Viruslast	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	p=0,04
Hohe Viruslast	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Tabelle 11
Virologisches Ansprechen (VR) nach 12 Wochen und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a erhielten und in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigten. Die Patienten hatten auf eine vorhergegangene Behandlung mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin nicht angesprochen.

	Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^a (n=876)	Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 Wochen (n = 473) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^b (n = 100)	Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 48 Wochen (n = 469) Anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12^b (n = 57)
Gesamt Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	18% (157/876) 35% (56/159) 14% (97/686)	57% (57/100) 63% (22/35) 54% (34/63)	35% (20/57) 38% (8/21) 32% (11/34)
Genotyp 1/4 Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	17% (140/846) 35% (54/154) 13% (84/663)	55% (52/94) 63% (22/35) 52% (30/58)	35% (16/46) 37% (7/19) 35% (9/26)
Genotyp 2/3 Niedrige Viruslast Hohe Viruslast	58% (15/26) (2/5) (11/19)	(4/5) — (3/4)	(3/10) (1/2) (1/7)
Zirrhose Status Zirrhose Nicht-Zirrhose	8% (19/239) 22% (137/633)	(6/13) 59% (51/87)	(3/6) 34% (17/50)
Bestes Ansprechen während vorherge- hender Behandlung			
≥ 2log ₁₀ Abnahme der HCV-RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
< 2log ₁₀ Abnahme der HCV-RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Ohne bestes Anspre- chen während vorher- gehender Behandlung	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml, niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml.

^a Patienten, die eine Virussuppression (nicht nachweisbare HCV-RNA, < 50 I.E./ml) in Woche 12 erreichten, wurden als Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 betrachtet. Patienten ohne HCV-RNA-Ergebnisse in Woche 12 waren von der Analyse ausgeschlossen.

^b Patienten, die eine Virussuppression in Woche 12 erreichten, bei denen aber keine HCV-RNA-Ergebnisse am Ende der weiteren Behandlung vorlagen, wurden als Patienten ohne virologisches Ansprechen betrachtet.

Ribavirin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

Tabelle 12 Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie in Abhängigkeit vom vorhergegangenen Behandlungsschema bei vorherigem Nichtansprechen

Vorhergegangene Behandlung	Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 Wochen
Interferon	27% (70/255)
Pegyliertes Interferon	34% (13/38)
Interferon plus Ribavirin	13% (90/692)
Pegyliertes Interferon plus Ribavirin	11% (7/61)

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen bezogen auf Genotyp und Ausgangsviruslast nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei HIV-HCV koinfizierten Patienten

	Studie NR15961		
	Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg 48 Wochen	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Placebo 48 Wochen	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin 800 mg 48 Wochen
Alle Patienten	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotyp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Niedrige Viruslast	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Hohe Viruslast	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotyp 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Niedrige Viruslast	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Hohe Viruslast	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 I.E./ml; hohe Viruslast = > 800.000 I.E./ml

* Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin 800 mg: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 5,40 (3,42 bis 8,54), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

* Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm + Ribavirin 800 mg vs. Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 2,89 (1,93 bis 4,32), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 Mio. I.E. + Ribavirin Aurobindo 800 mg vs. Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm: Chancen-Verhältnis (Odds ratio) (95 % Konfidenzintervall) = 0,53 (0,33 bis 0,85), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0084