

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Mylan 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 15 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weiß-opaker Kapselkörper, mit Aufdruck „riba/200“ in grüner Farbe, und mit weiß-opaker Kappe, mit Aufdruck „riba/200“ in grüner Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Mylan ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (CHC) und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Interferon alfa-2b angewendet werden (Erwachsene, Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen). Eine Ribavirin-Monotherapie darf nicht angewendet werden.

Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin zusammen mit anderen Formen von Interferon (d. h. nicht alfa-2b) vor.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Interferon alfa-2b ist für Informationen zur Verschreibung des jeweiligen Produktes ebenfalls zu beachten.

Nicht vorbehandelte (naive) Patienten

Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter): Die Anwendung von Ribavirin Mylan in Kombination mit Interferon alfa-2b ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit allen Varianten chronischer Hepatitis C außer Genotyp 1, ohne vorherige Behandlung, ohne Leberdekomensation, mit erhöhten Alanin-Aminotransferase-Werten (ALT) und positivem Befund auf HCV-RNA im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche: In Kombination mit Interferon alfa-2b ist Ribavirin Mylan bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C jeden Typs außer Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Rückfall nach vorheriger Behandlung

Erwachsene: Die Anwendung von Ribavirin Mylan in Kombination mit Interferon alfa-2b ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen nach einem initialen

Ansprechen (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung) auf die Monotherapie mit Interferon alfa ein Rückfall aufgetreten ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Einleiten und Überwachung der Behandlung sollten durch einen in der Therapie der chronischen Hepatitis C erfahrenen Arzt erfolgen.

Ribavirin Mylan muss in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet werden.

Die Fachinformation zu Interferon alfa-2b ist für Informationen zur Verschreibung dieses Produktes ebenfalls zu beachten.

Dosierung

Ribavirin Mylan muss in einer Kombinationstherapie angewendet werden, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind für zusätzliche Informationen zur Verschreibung dieser Arzneimittel und für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe mit Ribavirin zu beachten.

Ribavirin Kapseln werden täglich, auf zwei Dosen verteilt, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen (morgens und abends).

Erwachsene

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

Falls es keine spezifische Dosierungsempfehlung gibt, sollte die folgende Dosierung angewendet werden: Patientengewicht: < 75 kg = 1.000 mg und > 75 kg = 1.200 mg.

Ribavirin Mylan muss in Kombination mit Interferon alfa-2b (3 Millionen International Einheiten, Mio I.E., dreimal pro Woche) eingenommen werden.

Das angewendete Schema sollte anhand der für einen individuellen Patienten erwarteten Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie ausgewählt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Auf Grundlage klinischer Prüfungen wird empfohlen, dass Patienten mindestens sechs Monate lang behandelt werden. Während der klinischen Studien zur Behandlung über ein Jahr hinweg war es bei Patienten, die nach sechs Behandlungsmonaten kein virologisches Ansprechen auf die Therapie erzielten (HCV-RNA unterhalb der unteren Nachweisgrenze), unwahrscheinlich, dass sie ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigten (HCV-RNA sechs Monate nach Absetzen der Behandlung unter der unteren Nachweisgrenze).

Dauer der Behandlung – Naive Patienten

- Genotypen non-1: Die Entscheidung, nach sechs Behandlungsmonaten bei Patienten mit negativem HCV-RNA-Nachweis die Therapie auf ein Jahr auszuweiten, sollte auf anderen prognostischen Faktoren beruhen (z. B. Alter > 40 Jahre, männliches Geschlecht, Bindegewebsbrücken).

Behandlungsdauer – Re-Therapie

- Genotyp 1: Die Behandlung sollte für weitere sechs Monate (d.h. Gesamtdauer 1 Jahr) bei Patienten fortgesetzt werden, die einen negativen HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung zeigen.
- Genotypen non-1: Die Entscheidung, nach sechs Behandlungsmonaten bei Patienten mit negativem HCV-RNA-Nachweis die Therapie auf ein Jahr auszuweiten, sollte auf anderen prognostischen Faktoren beruhen (z. B. Alter > 40 Jahre, männliches Geschlecht, Bindegewebsbrücken).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten bei Kindern unter 3 Jahren vor.

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, steht Ribavirin als orale Lösung zur Verfügung und sollte wie angemessen angewendet werden.

Die Dosierung von Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen wird anhand des Körpergewichts des Patienten bestimmt. Beispielsweise ist die Dosierung gemäß Körpergewicht in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b in **Tabelle 1** dargestellt. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind zu beachten, da einige Kombinationsregime nicht der Dosierungsempfehlung von Ribavirin in **Tabelle 1** entsprechen.

Bei an dieser Population durchgeführten Studien wurden Ribavirin und Interferon alfa-2b bei Dosierungen von 15 mg/kg KG/Tag beziehungsweise 3 Mio I.E./m², dreimal wöchentlich, angewendet (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 Dosierung von Ribavirin Mylan bei Kindern und Jugendlichen basierend auf dem Körpergewicht bei Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin-Dosis	Anzahl der 200-mg-Kapseln
47-49	600 mg	3 Kapseln ^a
50-65	800 mg	4 Kapseln ^b
> 65	Siehe Dosierungsempfehlung für Erwachsene	

^a1 am Morgen, 2 am Abend

^b2 am Morgen, 2 am Abend

Dauer der Behandlung bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung bei Erwachsenen

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

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

Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisänderungen und Absetzen des Arzneimittels, basierend auf der Hämoglobinkonzentration, dem kardialen Zustand und der Konzentration des indirekten Bilirubins des Patienten.

Tabelle 2 Behandlung von Nebenwirkungen			
Laborwerte	Die Dosis von Ribavirin Mylan	Nur die Dosis von Interferon alfa-2b	Absetzen von Ribavirin Mylan,

	reduzieren*, falls:	reduzieren (siehe Anmerkung 1), wenn:	falls:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme des Hämoglobins um ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl		Erwachsene: > 4 mg/dl

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

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

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

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten, Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin Mylan und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Interferon alfa-2b auf die Hälfte zu reduzieren.

Sollte eine schwerwiegende Nebenwirkung auftreten, die möglicherweise im Zusammenhang mit den Arzneimitteln steht, die in Kombination mit Ribavirin Mylan angewendet werden, sind die entsprechenden Fachinformationen dieser Arzneimittel zu beachten, da einige Kombinationsregime nicht den Richtlinien zur Dosisänderung von Ribavirin und/oder dem Absetzen von Ribavirin, wie in **Tabelle 2** beschrieben, entsprechen.

Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche

Die Dosisreduktion bei Kindern und Jugendlichen ohne Herzerkrankungen folgt den gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene ohne Herzerkrankungen und ist abhängig von den Hämoglobinspiegeln des Patienten (**Tabelle 2**).

Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 enthält Empfehlungen für ein Absetzen basierend auf der Konzentration des indirekten Bilirubins des Patienten.

Tabelle 3 Behandlung von Nebenwirkungen	
Laborwerte	Absetzen von Ribavirin Mylan, falls:
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl (über > 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden) oder > 4 mg/dl (über > 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt werden)

Besondere Behandlungsgruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche)

Ribavirin Mylan kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wahl der Ribavirin-Darreichungsform richtet sich nach individuellen Merkmalen des Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit direkt wirkenden Virustatika sind bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe zu beachten.

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund einer offensichtlichen Verminderung der Kreatinin-Clearance verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Ribavirin Mylan zu bestimmen. Erwachsene mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) sollten alternierende Tagesdosen von 200 mg und 400 mg erhalten. Erwachsene mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) oder Dialysepatienten sollten eine Tagesdosis von 200 mg Ribavirin Mylan erhalten. **Tabelle 4** enthält Richtlinien zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serum-Kreatininspiegel auf > 2 mg/dl steigt (**Tabelle 4**), müssen Ribavirin Mylan und Interferon alfa-2b abgesetzt werden. Es liegen keine Daten zur Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung vor.

Tabelle 4 Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Patienten	
Kreatinin-Clearance	Ribavirin Mylan-Tagesdosis
30 bis 50 ml/min	Alternierende Dosen, 200 mg und 400 mg jeden zweiten Tag
Unter 30 ml/min	200 mg pro Tag
Hämodialyse (ESRD)	200 mg pro Tag

Leberfunktionsstörungen

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

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren: Ribavirin Mylan kann in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform beruht auf den individuellen Merkmalen des Patienten (siehe Abschnitt 4.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin Mylan zusammen mit pegylierten oder anderen Formen von Interferonen (d. h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

Patienten mit HCV/HIV-Coinfektion: Patienten, die eine Therapie mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zusammen mit Ribavirin und Interferon alfa-2b erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für mitochondriale Toxizität, Laktatazidose und hepatische Dekompensation ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). Bitte beachten Sie ebenfalls die entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel.

Art der Anwendung

Ribavirin Mylan ist oral zusammen mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf mit Ribavirin Mylan solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).
- Die Therapie mit Peginterferon alfa-2b ist bei HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6 kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche:

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

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Interferon alfa-2b:

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer Ribavirin-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Interferon alfa-2b behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störung, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen: Falls die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Ribavirin und Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch: HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn

sie mit alfa-Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa-Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme > 15 Perzentilen in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern:

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Hinweise auf eine Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. eine HIV-Co-Infektion) sowie Faktoren mit prognostischem Wert für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen auf die Geschlechtsreife festgestellt werden.

Den Ergebnissen klinischer Studien zufolge ist Ribavirin als Monotherapie nicht wirksam und Ribavirin darf daher nicht alleine angewendet werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit dieser Kombination wurde nur für Ribavirin-Kapseln zusammen mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b-Injektionslösung nachgewiesen.

In ausgewählten klinischen Studien zur chronischen Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Hämolyse

Bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und bei bis zu 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer

Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin Mylan bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres System

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte man vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm anfertigen.

Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Behandlung zwingen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sind keine Daten verfügbar.

Teratogenes Risiko

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

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Augenveränderungen

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

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung ist bei Patienten abubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, zu Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder zu Dosisänderungen sind zu beachten

Nierenfunktionsstörung

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

notwendig, sollten entsprechende korrektive Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

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

Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen

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

HCV/HIV Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose:

Vorsicht ist angebracht bei HIV-positiven und gleichzeitig mit HCV-infizierten Patienten, die eine Behandlung mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (insbesondere ddI und d4T) sowie eine Interferon alfa-2b/Ribavirin-Behandlung erhalten. In einer HIV-positiven Behandlungsgruppe, die ein NRTI-Regime erhält, sollten die Ärzte sorgfältig auf Hinweise für mitochondriale Toxizität und Laktatazidose achten, wenn Ribavirin mit angewendet wird (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

Leberdekompensation bei HCV/HIV co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für Leberdekompensation und Tod ausgesetzt. Die zusätzliche Therapie mit alfa-Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann dieses Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Weitere bei co-infizierten Patienten vorliegende Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation verbunden sein könnten, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen. Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen Hepatitis erhalten, sollten mittels Bestimmung des Child-Pugh-Scores während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin angewendet werden, sind bezüglich Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder Dosisänderungen zu beachten. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Auffälligkeiten bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

HCV/HIV co-infizierte Patienten, die eine Peginterferon alfa-2b/Ribavirin-Behandlung und cART erhalten, könnten einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, hämatologische Auffälligkeiten (z. B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) zu entwickeln, verglichen mit HCV monoinfizierten Patienten. Obwohl diese mehrheitlich mittels einer Dosisreduktion zu beherrschen waren, sollten die hämatologischen Parameter in dieser Patientengruppe streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ und Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Ribavirin und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit niedrigen CD4-Werten

Bei HCV/HIV co-infizierten Patienten, die CD4-Werte von weniger als 200 Zellen/ μ l haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (n = 25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen:

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

Labortests

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

- Hämoglobin Erwachsene: ≥ 12 g/dl (weiblich); ≥ 13 g/dl (männlich)
Kinder und Jugendliche: ≥ 11 g/dl (weiblich); ≥ 12 g/dl (männlich)

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

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

Information zu sonstigen Bestandteilen

Jede Ribavirin Mylan Kapsel enthält 15 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen Erbproblemen, wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel-Syndrom oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht nehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Ribavirin, welches einen inhibitorischen Effekt auf die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase hat, kann mit dem Metabolismus von Azathioprin interferieren und möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen, die mit der Myelotoxizität bei Patienten, die mit Azathioprin behandelt worden waren, in Zusammenhang gebracht wurde. Die Anwendung von pegylierten alfa-Interferonen und Ribavirin zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Ribavirin und Azathioprin das

potentielle Risiko rechtfertigt, wird während der gleichzeitigen Anwendung mit Azathioprin eine enge hämatologische Überwachung empfohlen, um Anzeichen einer Myelotoxizität zu erkennen. Im Falle des Auftretens einer Myelotoxizität sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Antazida

Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin 600 mg wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert. AUC_{0-12h} nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga

Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In-vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Purin-Nukleosid-Analoga (z. B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Mylan und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4). Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestic vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

Jegliche mögliche Wechselwirkung kann bis zu zwei Monate (fünf Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Absetzen der Therapie mit Ribavirin Mylan aufgrund der langen Halbwertszeit anhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Wechselwirkungen mit nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren oder Protease-Inhibitoren eingeht.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Abacavir und Ribavirin. Einige Daten weisen darauf hin, dass HIV/HCV co-infizierte Patienten, die eine ART mit Abacavir erhalten, möglicherweise eine geringere Ansprechrate auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin haben. Eine gleichzeitige Therapie mit beiden Arzneimitteln sollte unter besonderer Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Weibliche Patienten

Ribavirin Mylan darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Mit der Ribavirin Mylan-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung

sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von vier Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das besonders hohe teratogene Risiko von Ribavirin für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

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

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ribavirin Mylan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ribavirin teratogen und genotoxisch wirkt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

Präklinische Daten

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Erwachsene

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

Die Sicherheit von Ribavirin wurde aus Daten von vier klinischen Studien an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naïve Patienten) ermittelt: Zwei Studien untersuchten Ribavirin Hartkapseln in Kombination mit Interferon alfa-2b, zwei Studien untersuchten Ribavirin Hartkapseln in Kombination mit Peginterferon alfa-2b.

Patienten, die nach einem vorherigen Rückfall nach Interferon-Therapie oder über eine kürzere Behandlungsdauer mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt werden, scheinen ein verbessertes Unbedenklichkeitsprofil zu haben, als das, was nachfolgend beschrieben wird.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die in **Tabelle 5** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapienaiven Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden, und aus der Anwendung nach Markteinführung. Eine gewisse Anzahl von Nebenwirkungen, die im Allgemeinen der Interferontherapie zugeschrieben werden, von denen aber auch im Kontext der Hepatitis C Therapie (in Kombination mit Ribavirin) berichtet wurde, sind als Referenz in **Tabelle 5** ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon-Monotherapie möglicherweise zurechenbaren Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b bzw. Interferon alfa-2b. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Ribavirin mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	

Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematosus, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Iktus (Krampfanfall)*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Nicht bekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing

Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis
Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Nicht bekannt:	Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne, Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	<u>Bei Frauen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, ovariale Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Männern:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst

Gelegentlich:	Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

HCV/HIV co-infizierte Patienten

Bei HCV/HIV co-infizierten Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die bei mono-infizierten Patienten nicht berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %), erhöhte Laktat-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

Mitochondriale Toxizität

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

Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

Obwohl die durch die hämatologische Toxizität verursachte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV co-infizierten Patienten auftrat, konnte sie mehrheitlich mittels einer Dosisanpassung beherrscht werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Auffälligkeiten wurde häufiger bei Patienten berichtet, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die Ribavirin Hartkapseln in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin

< 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten

Die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie reversibel. Die Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Nachbeobachtungszeit. Für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/µl sind nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (n = 25) verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin beobachtet. (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtsperzentile bzw. 8 Körpergrößenperzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme in der Körpergewichtsperzentilenkurve noch 3 Perzentilen bzw. in der Körpergrößenperzentilenkurve noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48 Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve > 15 Perzentilen vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve von > 30 Perzentilen zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Gewicht-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI betrug die Abnahme in der BMI-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über

48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

In der Behandlungsphase dieser Studie waren die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei allen Patienten Pyrexie (80 %), Kopfschmerzen (62 %), Neutropenie (33 %), Müdigkeit (30 %), Anorexie (29 %) und Erytheme an der Injektionsstelle (29 %). Nur 1 Patient brach die Behandlung als Folge einer Nebenwirkung (Thrombozytopenie) ab. Die meisten im Rahmen der Studie beschriebenen Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 7 % (8/107) aller Patienten beschrieben und umfassten Schmerzen an der Injektionsstelle (1 %), Gliederschmerzen (1 %), Kopfschmerzen (1 %), Neutropenie (1 %) und Pyrexie (4 %). Wichtige unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Reaktionen in diesem Kollektiv waren Nervosität (8 %), Aggression (3 %), Wut (2 %), Depression/depressive Verstimmung (4 %) und Hypothyreose (3 %). 5 Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

In Kombination mit Interferon alfa-2b

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, die mit einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körperendgröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die in **Tabelle 6** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen, in denen Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6	Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b
------------------	---

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Nasopharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis, Zahnabszess, Influenza, orale Herpesinfektion, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gelegentlich:	Pneumonie, Askariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Entzündung des Unterhautzellgewebes
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose, Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit
Häufig:	Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, emotionale Instabilität
Häufig:	Suizidgedanken, Aggression, Verwirrtheit, Neigung zu Affekthandlungen, Verhaltensstörung, Agitiertheit, Somnambulismus, Angst, Stimmungsänderungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich:	Ungewöhnliches Verhalten, depressive Verstimmung, emotionale Störung, Furcht, Alpträum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen:	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhoe, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Geschwüre im Mund, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, aphthöse

	Stomatitis, Dyspepsie, Cheilitis, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Erkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Beschwerden an den Zähnen, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Hyperhidrose, Akne, Veränderung der Haut, Nagelerkrankung, Verfärbung der Haut, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss
Gelegentlich:	Pigmentstörung, atopische Dermatitis, Abschälung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/ Skelettschmerzen
Häufig:	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkontraktur
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Enuresis, Miktionsstörung, Harninkontinenz, Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Gelegentlich:	<u>Bei Mädchen:</u> Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion

Die in der klinischen Studie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05A B04.

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ribavirin in Kombination mit direkt wirkenden Virustatika (Direct Antiviral Agent, DAA):

Die Fachinformationen der entsprechenden DAAs sind bezüglich der ausführlichen Beschreibung der klinischen Daten in einer solchen Kombination zu beachten.

Nur die Beschreibung der Anwendung von Ribavirin mit Peginterferon alfa-2b aus dem ursprünglichen Entwicklungsprogramm ist in dieser Fachinformation detailliert dargestellt.

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

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

Naive Patienten

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

In den klinischen Studien C95-132 und I95-143 erwies sich die Kombinationstherapie bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate. Dies galt für alle HCV-Genotypen, insbesondere Genotyp 1, bei dem die Rückfallrate um 30 % reduziert wurde verglichen mit der Interferon alfa-2b-Monotherapie.

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

- Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).

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

In dieser Studie war die Kombination von Ribavirin und Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) signifikant wirksamer als die Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b, insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten. Das Langzeitanprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (**Tabelle 7**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600.000 I.E./ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600.000 I.E./ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg)

P0,5/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg)

I/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.)

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate Peginterferon alfa-2b 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg-1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (**Tabelle 8**). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodel 3/4).

Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag			
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]

Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; bzgl. Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, bzgl. Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

In einer nicht-vergleichenden Studie erhielten 235 Patienten mit Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) 1,5 Mikrogramm/kg Peginterferon alfa-2b subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosierung. Insgesamt betrug die Rate des dauerhaften Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlungsdauer 50 %. 41 % der Behandelten (97/235) hatten keinen nachweisbaren HCV-RNA-Plasmaspiegel in Behandlungswoche 4 und 24. In dieser Untergruppe gab es eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 92 % (89/97). Die hohe dauerhafte Ansprechrate in dieser Patienten-Untergruppe wurde in einer Interimanalyse (n = 49) ermittelt und in der Folge bestätigt (n = 48).

Begrenzte historische Daten weisen darauf hin, dass die Behandlung über 48 Wochen möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrate (11/11) und mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden ist (0/11 im Vergleich zu 7/96 bei einer Behandlung von 24 Wochen).

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei Peginterferon alfa-2b/ Ribavirin-Regimen [Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 Behandlungs-naïven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe **Tabelle 9**).

Tabelle 9 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml)

Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer $< 2 \log_{10}$ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

In allen drei Behandlungsgruppen waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten ähnlich. Bei Patienten mit afro-amerikanischem Ursprung (der als schlechter prognostischer Faktor für die HCV-Eliminierung bekannt ist), führte die Behandlung mit der Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg)/Ribavirin Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechraten im Vergleich zur Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg und Ribavirin waren die anhaltenden virologischen Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Zirrhose, bei Patienten mit normalen ALT-Spiegeln, bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 600.000 I.E./ml und bei Patienten, die > 40 Jahre alt waren. Kaukasische Patienten hatten eine höhere Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen im Vergleich zu Afro-Amerikanern. Unter den Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung betrug die Relapse-Rate 24 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen bei naiven Patienten

Virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (**Tabelle 10**).

Tabelle 10 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie						
	Negativ			Positiv		
	Kein Ansprechen in der Behandlungswoche	Kein anhaltendes Ansprechen	Negativer Vorhersagewert	Ansprechen in der Behandlungswoche	Anhaltendes Ansprechen	Positiver Vorhersagewert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** (n = 950)						
HCV-RNA-negativ	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1 log- Abnahme der Viruslast	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
In Woche 12*** (n = 915)						
HCV-RNA-negativ	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log- Abnahme der Viruslast	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 (n = 215)						

HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log- Abnahme der Viruslast	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)
---	---	---	----------------------	-----	-----	--------------------------

* Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

** Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

*** Dargestellte Ergebnisse sind von einem einzelnen Zeitpunkt. Ein Patient kann fehlen oder ein unterschiedliches Ergebnis für Woche 4 oder Woche 12 gehabt haben.

† Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert < 2 log₁₀ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 log₁₀ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

HCV/HIV co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 11** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800 mg/Tag) und Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) und Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbezogen) und Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbezogen) oder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbezogen) und Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen therapiert und 6 Monate nachbeobachtet wurden.

Tabelle 11 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche)	Ribavirin (800 mg/Tag) + interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW)	p-Wert ^a	Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) ^d + Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 ^c µg/Woche)	Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) ^d + interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW)	p-Wert ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio I.E. = Millionen internationale Einheiten; TIW = dreimal in der Woche.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche Peginterferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche Peginterferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin -Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

¹ Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Histologisches Ansprechen

Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von

412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. Ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen zeigte in Bezug auf die Aktivität eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Hinsichtlich der Fibrose wurde in dieser Studie keine Verbesserung beobachtet. Bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren, verbesserte sich die Steatose signifikant.

Vorbehandelte Patienten

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

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

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

Tabelle 12 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen					
	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt-population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR					

Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Baseline Viruslast					
HVL (> 600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

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

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

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

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

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

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene

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

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt 97 % (95 % CI: 95-99 %) bei Patienten, die nicht-pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin)

erhielten, und 99 % (95 % CI: 98-100 %) bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) erhielten.

Das virologische Langzeitsprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht-pegyliert, mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Ribavirin 15 mg/kg pro Tag und pegyliertem Interferon alfa-2b 60 µg/m² einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2b bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 13** zusammengefasst.

Tabelle 13 Rate des virologischen Langzeitsprechens (n ^{a,b} [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	24 Wochen	48 Wochen
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

- a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.
 b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.
 c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Ribavirin zuzüglich 3 Mio I.E./m² Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die dauerhaften virologischen Ansprechenraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population

sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 14** zusammengefasst.

Tabelle 14 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Ribavirin 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche
Gesamtes Ansprechen ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keine pädiatrischen Patienten mit SVR erlitten einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere T_{max} = 1,5 Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminierungsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Eliminierung 79 Stunden). Ribavirin wird umfassend resorbiert, wobei ca. 10 % einer radioaktiv

markierten Dosis mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt jedoch ca. 45–65 %. Dies scheint auf einen First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein. Das Verhältnis zwischen der Dosis und AUC_{if} nach Einzeldosen von 200–1.200 mg Ribavirin ist linear. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5.000 l. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Übergang in die Samenflüssigkeit

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit im Vergleich zum Serum ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

Wechselwirkungen mit Nahrung

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

Nierenfunktion

Basierend auf veröffentlichten Daten war die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{if} und C_{max} erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min war die mittlere AUC_{if} dreifach größer als bei Kontrollpersonen. Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min war die AUC_{if} zweifach größer als bei Kontrollpersonen. Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.

Leberfunktion

Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis entsprach bei Patienten mit leichter, mäßiggradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A, B oder C) der Pharmakokinetik bei gesunden Probanden.

Geriatrische Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eine pharmakokinetische Auswertung bezogen auf verschiedene Populationen wurde anhand von wenigen erhobenen Serumkonzentrationswerten aus vier kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Das entwickelte Clearance-Modell zeigte, dass Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Serumkreatinin die wichtigsten Kovariablen waren. Bei Männern lag die Clearance um 20 % höher als bei Frauen. Die Clearance nahm mit dem Körpergewicht zu und ging bei Patienten über 40 Jahren zurück. Die Auswirkungen dieser Kovariablen auf die Ribavirin-Clearance scheint aufgrund der erheblichen Restvariabilität, die bei diesem Modell außer Acht gelassen wurde, von begrenzter klinischer Bedeutung zu sein.

Kinder und Jugendliche

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ribavirin und Peginterferon alfa-2b nach Mehrfachdosierung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die Peginterferon alfa-2b in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosierung von 60 µg/m²/Woche erhalten, liegt das geschätzte log-transformierte Expositionsverhältnis während des Applikationsintervalls um 58 % (90 % CI: 141-177 %) höher als bei Erwachsenen, die eine Dosierung von 1,5 µg/kg/Woche erhalten. Die Pharmakokinetik von Ribavirin (nach Dosis normalisiert) entsprach in dieser Studie den Ergebnissen zur Pharmakokinetik aus einer früheren Studie zu Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b bei Kindern und jugendlichen Patienten und bei erwachsenen Patienten.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Ribavirin und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 15** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 15 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Ribavirin bei Verabreichung an pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin

Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengestüt und

Gastrointestinaltrakt wurden beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.

In einer Studie an juvenilen Ratten, die von Tag 7 bis Tag 63 (postnatal) mit 10, 25 und 50 mg/kg Ribavirin behandelt wurden, zeigte sich eine dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums, welches sich in einer leichten Reduktion des Körpergewichts, der Scheitel-Steiß-Länge und der Knochenlänge manifestierte. Am Ende der Erholungsphase waren die Veränderungen an Schienbein und Oberschenkel leicht, aber dennoch statistisch signifikant bei den männlichen Tieren in allen Dosierungen und bei den weiblichen Tieren in den beiden höchsten Dosierungen verglichen mit den jeweiligen Kontrollgruppen. An den Knochen wurden keine histopathologischen Veränderungen beobachtet. Bezüglich der Entwicklung des neurologischen Verhaltens und der Geschlechtsorgane wurden keine Auswirkungen durch Ribavirin beobachtet. Die bei den juvenilen Ratten erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter den Plasmakonzentrationen, die beim Menschen bei therapeutischen Dosen erreicht werden.

Die Haupttoxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien betrifft die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Absetzen der Therapie rasch reversibel.

Im Rahmen von 3- und 6-monatigen Untersuchungen an Mäusen, in denen die Wirkung von Ribavirin auf die Hoden und Spermien geprüft werden sollte, traten Veränderungen an Spermien bei einer Dosierung von 15 mg/kg und darüber auf. Diese Dosen führen bei Tieren zu systemischen Expositionen, die weit unter denen beim Menschen bei therapeutischen Dosen liegen. Nach Absetzen der Therapie trat innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen eine vollständige Erholung von der Ribavirin-induzierten testikulären Toxizität ein (siehe Abschnitt 4.6).

Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin eine genotoxische Aktivität ausübt. Im Balb/3T3-*in-vitro*-Transformations-Test war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphoma-Test und bei Dosierungen von 20-200 mg/kg im Maus-Mikrokern-Test beobachtet. Ein Dominant-Letal-Test bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass bei Ratten etwaig aufgetretene Mutationen nicht durch männliche Gameten weitergegeben wurden.

Herkömmliche Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren mit niedriger Exposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen (Faktor 0,1 bei Ratten und 1 bei Mäusen) ließen keine tumorerzeugende Aktivität von Ribavirin erkennen. Darüber hinaus erzeugte Ribavirin keine Tumoren in einer 26-Wochen Kanzerogenitätsstudie am heterozygoten p53(+/-) Mausmodell bei der maximal tolerierten Dosis von 300 mg/kg (Exposition im Plasma annähernd 2,5-fach im Vergleich zum Menschen). Diese Studien deuten darauf hin, dass ein kanzerogenes Potential von Ribavirin bei Menschen unwahrscheinlich ist.

Ribavirin und Interferon

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bewirkte Ribavirin keine Effekte, die nicht schon vorher mit jedem der arzneilich wirksamen Substanzen alleine aufgetreten waren. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe alleine verursachte Schaden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Laktose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid
Kapselprägung:
Schellack
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid, konzentriert
Eisenoxid (E 172)
Indigotin (E 132)
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dosen: 3 Jahre

Blister: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dosen: Nicht über 30 °C lagern.

Blister: Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Mylan Hartkapseln ist erhältlich in:

Behältnisse aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindersicheren Schraubverschluss aus Polypropylen (PP).

Packungen mit 84, 112, 140 und 168 Kapseln.

Blister:

Faltschachteln mit 56 und 168 Hartkapseln in PVC/Aclar-Aluminium-Blistern.

Einzelosisblister:

Faltschachteln mit 56 x 1, 84 x 1, 112 x 1, 140 x 1, 168 x 1 Hartkapseln in PVC/Aclar-Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe in Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juni 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11 Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKERBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. Hersteller, der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Vereinigtes Königreich

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

PSURs

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Mylan 200 mg Hartkapseln
Ribavirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 x 1 Hartkapseln
84 x 1 Hartkapseln
112 x 1 Hartkapseln
140 x 1 Hartkapseln
168 x 1 Hartkapseln
56 Hartkapseln
84 Hartkapseln
112 Hartkapseln
140 Hartkapseln
168 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Dosen: Nicht über 30 °C lagern.

Blister: Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ribavirin Mylan Hartkapseln

17. EINDEUTIGER IDENTIFIKATOR - 2D-BARCODE

2D-Barcode, der die eindeutige Kennung trägt, enthalten.

18. EINDEUTIGER IDENTIFIKATOR - HUMAN LESBARE DATEN

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Behältnis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Mylan 200 mg Hartkapseln
Ribavirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Hartkapseln
112 Hartkapseln
140 Hartkapseln
168 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PVC/Aclar-Aluminium Blister

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Mylan 200 mg Hartkapseln
Ribavirin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Generics [UK] Limited

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ribavirin Mylan 200 mg Hartkapseln Ribavirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ribavirin Mylan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ribavirin Mylan beachten?
3. Wie ist Ribavirin Mylan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ribavirin Mylan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ribavirin Mylan und wofür wird es angewendet?

Ribavirin Mylan enthält als Wirkstoff Ribavirin. Dieses Arzneimittel stoppt die Vermehrung des Hepatitis-C-Virus. Ribavirin Mylan darf nicht ohne Interferon alfa-2b angewendet werden, d. h. Ribavirin Mylan darf nicht allein angewendet werden.

Abhängig vom Genotyp des Hepatitis C-Virus, den Sie haben, kann Ihr Arzt festlegen, Sie mit einer Kombination aus diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln zu behandeln. Es können weitere Therapieeinschränkungen bestehen, falls Sie früher schon einmal eine Therapie gegen eine chronische Hepatitis C-Infektion erhalten haben oder nicht. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie beste Therapie empfehlen.

Die Kombination von Ribavirin Mylan mit anderen Arzneimitteln wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion angewendet.

Patienten ohne Vorbehandlung:

In Kombination mit Interferon alfa-2b wird Ribavirin Mylan angewendet bei pädiatrischen Patienten (Kinder ab 3 Jahren) mit chronischer Hepatitis C-Infektion (HCV).

Für pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche), die weniger als 47 kg wiegen, ist als Darreichungsform eine Lösung erhältlich.

Erwachsene Patienten mit Vorbehandlung:

Ribavirin Mylan in Kombination mit Interferon alfa-2b dient zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine frühere alleinige Behandlung mit einem alfa-Interferon zunächst angesprochen, jedoch später einen Rückfall erlitten haben.

Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin Mylan zusammen mit pegylierten oder anderen Formen von Interferon (d. h. nicht alfa-2b) vor.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ribavirin Mylan beachten?

Ribavirin Mylan darf nicht eingenommen werden

Ribavirin Mylan darf nicht eingenommen werden, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie bzw. auf das von Ihnen betreute Kind zutrifft.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, bevor Sie Ribavirin Mylan einnehmen,

- wenn Sie **allergisch** gegen Ribavirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden** (siehe Abschnitt "Schwangerschaft und Stillzeit").
- wenn Sie **stillen**.
- wenn Sie während der letzten 6 Monate ein schwerwiegendes **Herzproblem** hatten.
- wenn Sie eine **Störung des Blutbildes** haben wie beispielsweise eine Anämie (Blutarmut), Thalassämie, Sichelzellanämie.

Kinder und Jugendliche dürfen die Kombinationstherapie mit Ribavirin Mylan und einem alfa Interferon nicht anwenden, wenn bei ihnen jemals schwerwiegende nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen wie schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche aufgetreten sind.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie mit Ribavirin Mylan auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden ...“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ribavirin Mylan einnehmen.

Die Kombinationsbehandlung von Ribavirin mit (Peg)Interferon alfa ist mit mehreren schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Dazu gehören:

- Auswirkungen auf die seelische Verfassung und das zentrale Nervensystem (wie Depression, Selbsttötungsgedanken, Versuch der Selbsttötung und aggressives Verhalten usw.). Stellen Sie sicher, dass Sie eine Notfallversorgung erhalten, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden, an Selbsttötung denken oder Ihr Verhalten verändern. Sie könnten auch in Betracht ziehen, ein Familienmitglied oder nahe Freunde zu bitten, die Aufmerksamkeit auf Anzeichen einer Depression oder Verhaltensänderung zu richten.
- Schwerwiegende Augenerkrankungen
- Erkrankungen der Zähne und des Zahnfleisches: Bei Patienten, die Ribavirin in Kombination mit (Peg)Interferon alfa-2b erhielten, wurde über Erkrankungen der Zähne und des Zahnfleisches berichtet. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich sorgfältig reinigen und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen wahrnehmen. Zusätzlich kann es bei einigen Patienten zu Erbrechen kommen. Wenn Sie so reagieren, spülen Sie Ihren Mund danach gründlich aus.
- Bei einigen Kindern und Jugendlichen kann es vorkommen, dass die volle Körpergröße eines Erwachsenen nicht erreicht wird.
- Erhöhte Werte der Schilddrüsenhormone (TSH) bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche

Wenn Sie ein Kind betreuen und Ihr Arzt entscheidet, mit einer Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b nicht bis zum Erwachsenenalter zu warten, ist es wichtig, zu verstehen, dass diese Kombinationsbehandlung zu einer Verzögerung des Wachstums führt, die bei einigen Patienten nicht mehr rückgängig zu machen ist.

Darüberhinaus traten folgende Nebenwirkungen bei Patienten, die Ribavirin Mylan eingenommen haben, auf:

Hämolyse: Ribavirin Mylan kann einen Abbau der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) verursachen, was zu Blutarmut (Anämie) führt, was wiederum die Herzfunktion beeinträchtigen oder Symptome einer Herzerkrankung verschlimmern kann.

Panzytopenie: Ribavirin Mylan kann einen Abbau der Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten verursachen, wenn es zusammen mit Peginterferon angewendet wird.

Es werden **Standard-Blutuntersuchungen** durchgeführt, um Ihr Blut, Ihre Nieren- und Ihre Leberfunktion zu überwachen.

- Blutuntersuchungen werden regelmäßig durchgeführt, damit Ihr Arzt weiß, ob diese Behandlung wirkt.
- Abhängig von den Ergebnissen dieser Tests kann Ihr Arzt die Anzahl der Hartkapseln, die Sie bzw. das von Ihnen betreute Kind einnehmen, ändern/anpassen. Er kann auch eine andere Packungsgröße dieses Arzneimittels verschreiben und/oder die Behandlungsdauer für die Therapie verändern.
- Wenn Sie ein schweres Nieren- oder Leberleiden haben oder bekommen, wird diese Behandlung abgebrochen.

Suchen Sie **unverzüglich** einen Arzt auf, wenn Sie während der Anwendung des Arzneimittels Symptome einer schweren allergischen Reaktion entwickeln (wie z. B. Atemnot, pfeifender Atem oder Nesselsucht).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie bzw. auf das von Ihnen betreute Kind zutrifft:

- wenn Sie eine Frau **im gebärfähigen Alter** sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- wenn Sie **männlich** sind und Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- wenn Sie in der Vorgeschichte ein Problem mit dem **Herzen** hatten oder eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie eine weitere **Lebererkrankung** zusätzlich zu der Hepatitis C-Infektion haben.
- wenn Sie **Nierenprobleme** haben.
- wenn Sie mit **HIV** (Humanes-Immunschwäche-Virus) infiziert sind oder bereits andere Probleme mit Ihrem Immunsystem hatten.

Bitte beachten Sie die Packungsbeilage von (Peg)Interferon alfa für detailliertere Informationen zu diesen Sicherheitsfragen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Wenn das Kind weniger als 47 kg wiegt oder keine Kapseln schlucken kann, steht Ribavirin als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Einnahme von Ribavirin Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind, folgende Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen einzunehmen/anzuwenden:

- Azathioprin ist ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems. Wenn es in Kombination mit Ribavirin und pegylierten alfa-Interferonen angewendet wird, kann es Ihr Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, erhöhen.
- Arzneimittel gegen die HIV (Humanes-Immunschwäche-Virus)-Infektion – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTIs**) und/oder eine kombinierte antiretrovirale Therapie (**cART**)]:

- Die Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit einem alfa-Interferon und Medikamenten gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutzellen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutzellen, die Infektionen bekämpfen, und Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen.
- Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob dieses Arzneimittel die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin Mylan-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und **Ribavirin** in Kombination mit **alfa-Interferonen** erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Zidovudin und Ribavirin in Kombination mit alfa-Interferonen nicht empfohlen.
- Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose (Ansammlung von Milchsäure im Körper) und einer Bauchspeicheldrüsenentzündung wird die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin und Didanosin** nicht empfohlen, und die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin und Stavudin** ist zu vermeiden.
- Bei Patienten mit einer Co-Infektion und einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine cART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei dieser Untergruppe von Patienten kann das Hinzufügen eines alfa-Interferons allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch erhöhen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie mit diesem Arzneimittel auch den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie **schwanger** sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel kann ein Kind im Mutterleib (Embryo) stark schädigen.

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten müssen bei allen sexuellen Aktivitäten **besondere Vorsichtsmaßnahmen** beachten, falls die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht:

- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 4 Monate nach Behandlungsende haben. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden.
- wenn Sie ein **Mann** sind, **üben Sie keinen Geschlechtsverkehr ohne Kondom** mit einer schwangeren Frau **aus**. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der Frau zurückbleibt.

Wenn Ihre Partnerin derzeit nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie jeden Monat während der Behandlung und bis 7 Monate nach Behandlungsende einen Schwangerschaftstest machen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Behandlung und bis 7 Monate nach Behandlungsende eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt "Ribavirin Mylan darf nicht eingenommen werden").

Wenn Sie **stillen**, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Vor der Einnahme dieses Arzneimittels ist abzustillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel beeinträchtigt nicht Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings kann Interferon alfa-2b Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie durch diese Behandlung müde, schläfrig oder verwirrt werden.

Ribavirin Mylan enthält Lactose

Jede Ribavirin Mylan Kapsel enthält eine geringe Menge an **Lactose**. Wenn Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt hat, dass Sie **eine Intoleranz gegenüber irgendeiner Zuckerart** haben, dann sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

3. Wie ist Ribavirin Mylan einzunehmen?

Allgemeine Informationen zur Einnahme dieses Arzneimittels:

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis und wenden Sie das Arzneimittel so lange wie vorgeschrieben an.

Ihr Arzt hat die für Sie bzw. das von Ihnen betreute Kind richtige Dosis von Ribavirin Mylan entsprechend dem Körpergewicht berechnet.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis und Dauer der Behandlung für Ribavirin Mylan richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und den in Kombination angewendeten Arzneimitteln.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosierung für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und den Arzneimitteln, die in Kombination mit Ribavirin Mylan angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Ribavirin Mylan in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b finden Sie in der nachstehenden Tabelle.

Dosierung von Ribavirin Mylan für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche auf Grundlage des Körpergewichts in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b		
Körpergewicht des Kindes/Jugendlichen (kg)	Übliche Tagesdosis Ribavirin Mylan	Anzahl von 200 mg-Kapseln
47-49	600 mg	1 Kapsel morgens und 2 Kapseln abends
50-65	800 mg	2 Kapseln morgens und 2 Kapseln abends
> 65	Siehe Dosis für Erwachsene	

Nehmen Sie die verordnete Dosis mit Wasser und während der Mahlzeit ein. Kauen Sie die Hartkapseln nicht. Für Kinder und Jugendliche, die keine Hartkapseln schlucken können, ist Ribavirin auch als Lösung zum Einnehmen erhältlich.

Anmerkung: Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung der Hepatitis-C-Virusinfektion angewendet. Zur vollständigen Information lesen Sie den Abschnitt „Wie ist ... anzuwenden?“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Die in Kombination mit Ribavirin Mylan angewendeten Interferon-Arzneimittel können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen; wenn Sie das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, wenden Sie es vor dem Schlafengehen an.

Wenn Sie eine größere Menge von Ribavirin Mylan eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Ribavirin Mylan vergessen haben

Nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich am selben Tag ein. Ist bereits ein ganzer Tag vergangen, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bitte lesen Sie den Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Mylan angewendet werden.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Auch wenn nicht alle diese Nebenwirkungen auftreten müssen, könnte im Einzelfall eine ärztliche Behandlung erforderlich sein.

Psyche und zentrales Nervensystem:

Im Rahmen einer Behandlung von Ribavirin in Kombination mit einem Interferon werden einige Patienten depressiv und in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

Kinder und Jugendliche neigen besonders dazu, während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie ärztliche Nothilfe in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):

Während der einjährigen Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 1-12 Jahren nach Ende der Behandlung nicht die zu erwartende Körpergröße.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Kombinationsbehandlung mit einem alfa Interferon eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen:

- Schmerzen im Brustkorb oder anhaltender Husten; Veränderungen des Herzschlags, Ohnmacht,
- Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit; Selbstmordgedanken oder aggressives Verhalten, Selbstmordversuch, Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen,
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln,
- Schwierigkeiten beim Schlafen, Denken oder Konzentrieren,
- starke Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder Urin, Kreuz- oder Seitenschmerzen,
- schmerzhaftes oder erschwertes Wasserlassen,
- starkes Nasenbluten,
- Fieber oder Schüttelfrost einige Wochen nach Behandlungsbeginn,
- Seh- oder Hörstörungen,
- schwere Hautausschläge oder Hautrötung.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Kombination dieses Arzneimittels und einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel **bei Erwachsenen** berichtet:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Zahl der roten Blutzellen (was zu Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel führen kann), Abnahme der Neutrophilen (was zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber diversen Infektionen führen kann).

- Konzentrationsschwierigkeiten, Gefühl von Angst oder Nervosität, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Niedergeschlagenheit oder Reizbarkeit, Gefühl der Müdigkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen.
- Husten, Mundtrockenheit, Pharyngitis (Rachenentzündung).
- Durchfall, Schwindel, Fieber, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Virusinfektion, Erbrechen, Schwächegefühl.
- Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Magenschmerzen.
- Hauttrockenheit, Reizung, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig berichtete Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, Abnahme der Zahl bestimmter weißer Blutzellen (Lymphozyten), die dabei helfen, Infektionen zu bekämpfen, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), erhöhter Blutzucker oder erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut, schwere Blutarmut,
- Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Weinen, körperliche Unruhe, Erinnerungsverlust, vermindertes Erinnerungsvermögen, Nervosität, verändertes Verhalten, aggressives Verhalten, Zorn, Verwirrtheit, Interesselosigkeit, geistig-seelische Störungen, Stimmungsänderungen, ungewöhnliche Träume, Drang zur Selbstverletzung, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, mangelndes Interesse an Sex oder Unfähigkeit, diesen auszuüben, Drehschwindel (Vertigo), verschwommenes Sehen oder Sehstörungen, Reizung am Auge, Augenschmerzen oder -infektion, trockene oder tränende Augen, Veränderungen des Hörvermögens oder der Stimme, Ohrenklingeln, Infektion am Ohr, Ohrenschmerzen, Fieberbläschen (Herpes simplex), Veränderung des Geschmackssinns, Verlust des Geschmackssinns, Zahnfleischbluten oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, wunde Zunge, Zahnfleischentzündung, Zahnprobleme, Migräne, Atemwegsinfektionen, Nebenhöhlenentzündung, Nasenbluten, trockener Husten, schnelles oder erschwertes Atmen, verstopfte oder laufende Nase, Durst, Zahnerkrankung,
- Herzgeräusche (ungewöhnliche Herztöne), Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb, Ohnmacht-artiges Gefühl, Unwohlsein, Hitzewallungen, verstärktes Schwitzen, Hitzeunverträglichkeit und starkes Schwitzen, niedriger oder hoher Blutdruck, Herzklopfen, rascher Herzschlag,
- Völlegefühl, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen (Flatulenz), gesteigerter Appetit, Reizdarm, Reizung der Prostata-drüse, Gelbsucht (Ikterus), weicher Stuhl, rechtsseitige Seitenschmerzen im Rippenbereich, Lebervergrößerung, Magenverstimmung, erhöhter Harndrang, gesteigerte Harnmenge, Harnwegsinfektion, veränderter Harn,
- erschwerte, unregelmäßige oder ausbleibende Monatsblutungen, ungewöhnlich starke und lang anhaltende Monatsblutungen, schmerzhafte Monatsblutungen, Störungen der Eierstöcke oder der Vagina, Schmerzen in der Brustdrüse, Erektionsprobleme,
- ungewöhnliche Haarstruktur, Akne, Arthritis, Bluterguss, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Nesselausschlag, erhöhte oder verminderte Berührungsempfindlichkeit, Nagelerkrankung, Muskelkrämpfe, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkschmerzen, zitternde Hände, Schuppenflechte (Psoriasis), geschwollene Hände und Knöchel, Sonnenlichtempfindlichkeit, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautrötung oder Hautveränderung, geschwollenes Gesicht, geschwollene Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Muskelsteifigkeit, Tumor (nicht näher bezeichnet), unsteter Gang, Flüssigkeitsstörung.

Gelegentlich beschriebene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hören oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind,
- Herzanfall, Panikattacke,
- Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion,
- Bauchspeicheldrüsenentzündung, Knochenschmerzen, Diabetes mellitus,

- Muskelschwäche.

Selten beschriebene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Epileptischer Anfall (Krampfanfall),
- Lungenentzündung,
- rheumatoide Arthritis, Nierenprobleme,
- dunkler oder blutiger Stuhl, starke Bauchschmerzen,
- Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist),
- Vaskulitis.

Sehr selten beschriebene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Selbstmord,
- Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult).

Nebenwirkung mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen,
- Manie (exzessive oder nicht nachvollziehbare Überschwänglichkeit),
- Perikarditis (Entzündung des Herzbeutels), Perikarderguss (eine Flüssigkeitsansammlung, die sich zwischen dem Perikard (Herzbeutel) und dem Herzen selbst entwickelt).
- Veränderungen der Zungenfarbe.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde unter der Kombination dieses Arzneimittels mit einem Interferon alfa-2b-Produkt bei **Kindern und Jugendlichen** berichtet:

Sehr häufig beschriebene Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Zahl der roten Blutzellen (was zu Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel führen kann), Abnahme der Neutrophilen (was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen kann),
- Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann),
- Gefühl der Niedergeschlagenheit oder Reizbarkeit, Übelkeit, Unwohlsein, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Müdigkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Virusinfektion, Schwäche,
- Durchfall, Schwindel, Fieber, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, verminderter oder gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, Rückgang der Wachstumsgeschwindigkeit (Körpergröße und Körpergewicht), rechtsseitige Seitenschmerzen im Rippenbereich, Pharyngitis (Rachenentzündung), Schüttelfrost, Magenschmerzen, Erbrechen,
- Hauttrockenheit, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig beschriebene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen; was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann),
- erhöhter Triglyceridspiegel im Blut, erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), Überfunktion der Schilddrüse (was Nervosität, Hitzeunverträglichkeit und verstärktes Schwitzen, Gewichtsabnahme, Herzklopfen und Zittern verursachen kann),
- körperliche Unruhe, Wut, aggressives Verhalten, Verhaltensstörung, Konzentrationsschwierigkeiten, emotionale Instabilität, Ohnmacht, Gefühl von Angst oder Nervosität, Kältegefühl, Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Schläfrigkeit, fehlendes Interesse oder mangelnde Aufmerksamkeit, Stimmungsveränderungen, Schmerzen, schlechtes Schlafen, Schlafwandeln, Selbstmordversuch, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Drang zur Selbstverletzung,

- bakterielle Infektionen, Erkältung, Pilzinfektionen, Sehstörungen, trockene oder tränende Augen, Infektion am Ohr, Reizung am Auge, Augenschmerzen oder -infektion, Veränderung des Geschmackssinns, Veränderungen der Stimme, Fieberbläschen, Husten, Zahnfleischentzündung, Nasenbluten, Nasenreizung, Schmerzen im Mund, Pharyngitis (Rachenentzündung), beschleunigter Atem, Atemwegsinfektionen, Abschälen der Haut auf den Lippen und Risse im Mundwinkel, Atemnot, Nebenhöhlenentzündung, Niesen, wunde Stellen im Mund, wunde Zunge, verstopfte oder laufende Nase, Rachenschmerzen, Zahnschmerzen, Zahnabszess, Zahnstörung, Drehschwindel (Vertigo), Schwächegefühl,
- Schmerzen im Brustkorb, Hitzewallung, Herzklopfen, rascher Herzschlag,
- Leberfunktionsstörung,
- Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre, Rückenschmerzen, Bettnässen, Verstopfung, Erkrankung der Speiseröhre oder des Enddarms, Inkontinenz, gesteigerter Appetit, Entzündung der Schleimhäute in Magen und Darm, Magenverstimmung, weicher Stuhl,
- Störungen beim Wasserlassen, Harnwegsinfektion,
- erschwerte, unregelmäßige oder ausbleibende Monatsblutungen, ungewöhnlich starke und lang anhaltende Monatsblutungen, Erkrankung der Vagina, Entzündung der Vagina, Hodenschmerzen, Entwicklung männlicher Körpermerkmale,
- Akne, Bluterguss, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), erhöhte oder verminderte Berührungsempfindlichkeit, verstärktes Schwitzen, Zunahme der Muskelbewegungen, Muskelverspannungen, Gliederschmerzen, Nagelerkrankung, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Blässe, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, zitternde Hände, Hautrötung oder Hautveränderungen, Pigmentstörung der Haut, erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Hautwunde, Schwellung durch verstärkte Wassereinlagerung, geschwollene Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Zittern, Tumor (nicht näher bezeichnet).

Gelegentlich beschriebene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- ungewöhnliches Verhalten, Störung des Gefühlslebens, Furcht, Alptraum,
- Blutungen der Bindehaut (der schleimhautähnlichen Haut auf der Innenfläche der Augenlider), verschwommenes Sehen, Benommenheit, Lichtunverträglichkeit, juckende Augen, Gesichtsschmerzen, Zahnfleischentzündung,
- Beschwerden im Brustkorb, Atemnot, Lungeninfektion, Nasenbeschwerden, Lungenentzündung, pfeifender Atem,
- niedriger Blutdruck,
- Lebervergrößerung,
- schmerzhafte Monatsblutungen,
- Juckreiz im Analbereich (durch Maden- oder Spulwürmer), blasenartiger Hautausschlag (Gürtelrose), verminderte Berührungsempfindlichkeit, Muskelzucken, Schmerzen in der Haut, Blässe, Hautabschälung, Rötung, Schwellung.

Der Versuch, sich selbst Schaden zuzufügen, wurde sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Dieses Arzneimittel kann in Kombination mit einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel auch verursachen:

- aplastische Anämie, isolierte Aplasie der Erythrozyten (eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert); dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören,
- Wahnvorstellungen,
- Entzündung der oberen und unteren Atemwege,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,
- schwere Ausschläge, die mit Blasenbildung in Mund, Nase, Augen und anderen Schleimhäuten einhergehen können (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) und toxisch epidermale Nekrolyse (Blasenbildung und Abschälen der oberen Hautschicht).

Darüber hinaus wurden unter der Kombinationstherapie mit diesem Arzneimittel und einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel die folgenden Nebenwirkungen beschrieben:

- ungewöhnliche Gedanken, Halluzinationen (das Hören oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind), veränderter Geisteszustand, Orientierungslosigkeit,
- Angioödem (Anschwellen von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Hals, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann),
- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Augen, die Haut und die Membranen in Ohr, Gehirn und Rückenmark angreift),
- Bronchokonstriktion (Verengung der Bronchien) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers), anhaltender Husten,
- Augenprobleme einschließlich einer Schädigung der Netzhaut, Verschluss der Netzhautarterie, Entzündung des Sehnervs, Schwellung des Auges und Cotton-wool-Herde (weiße Ablagerungen auf der Netzhaut),
- Aufblähung des Bauchs, Sodbrennen, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Stuhlgang,
- akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht), Blutergüsse, starke Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen im Bein oder Oberschenkel, Verlust an Bewegungsspielraum, Steifigkeit, Sarkoidose (eine Krankheit, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Gelenkschmerzen und -schwellungen, Hautwunden und geschwollene Drüsen charakterisiert ist).

Dieses Arzneimittel in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b kann außerdem verursachen:

- dunkler, trüber oder verfärbter Urin,
- Atemnot, Veränderungen des Herzschlags, Schmerzen im Brustkorb, in den linken Arm hineinziehende Schmerzen, Kieferschmerzen,
- Bewusstlosigkeit,
- Funktionsstörung oder Erschlaffen oder Kraftverlust der Gesichtsmuskulatur, Verlust des Tastsinns,
- Verlust an Sehfähigkeit.

Sie oder Ihre Pflegeperson müssen sofort Ihren Arzt rufen, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen haben.

Bei Erwachsenen mit einer **HCV-/HIV-Koinfektion, die Medikamente gegen die HIV-Infektion erhalten**, kann die zusätzliche Anwendung dieses Arzneimittels und Peginterferon alfa das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion (bei einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART)) sowie das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutzellen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutzellen, die Infektionen bekämpfen und Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) (NRTI) erhöhen.

Bei Patienten mit einer HCV/HIV-Co-Infektion, die eine cART erhalten, sind unter der Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b außerdem die folgenden weiteren Nebenwirkungen (nicht oben bei den Nebenwirkungen bei Erwachsenen aufgeführt) aufgetreten:

- verminderter Appetit,
- Rückenschmerzen,
- Abnahme der CD4-Lymphozytenzahl,
- gestörter Fettstoffwechsel,
- Hepatitis,
- Gliederschmerzen,
- Mundsoor (orale Candidose),
- diverse Veränderungen der Blutwerte.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ribavirin Mylan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Dose oder Blisterstreifen nach „verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dosen nicht über 30 °C lagern.

Für in Blister verpackte Hartkapseln gibt es keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel, ohne Ihren Arzt oder Apotheker zu fragen, nicht verwenden, wenn Sie eine Veränderung des Aussehens der Hartkapseln bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ribavirin Mylan enthält

- Der Wirkstoff ist Ribavirin 200 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose und Povidon. Die Kapselhülle enthält Gelatine und Titandioxid (E171). Die Kapselprägung enthält Schellack, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid, Farbstoffe (E172, E132 und E171).

Wie Ribavirin Mylan aussieht und Inhalt der Packung

Ribavirin Mylan ist eine weiße, undurchsichtige Hartkapsel, bedruckt mit grüner Tinte.

Ribavirin Mylan Hartkapseln sind in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar:

Behältnisse aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindersicheren Schraubverschluss aus Polypropylen (PP). Packungen mit 84, 112, 140 und 168 Hartkapseln.

Blister:

Faltschachteln mit 56 und 168 Hartkapseln in PVC/Aclar-Aluminium-Blistern.

Einzelosisblister:

Faltschachteln mit 56 x 1, 84 x 1, 112 x 1, 140 x 1, 168 x 1 Hartkapseln in PVC/Aclar-Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe in Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ihr Arzt wird die Packungsgröße verschreiben, die für Sie am besten geeignet ist.

Pharmazeutischer Unternehmer

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire

EN6 1TL
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent, NP22 3AA
Vereinigtes Königreich

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Irland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 02 658 61 00

България

Ljubomir Marcov
Тел.: +359 2 9620948 / +359 2 9620931

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: +46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: +49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410/ +30 694 947 0670

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
tel: +34 93 37 86 400

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: +44 1707 853000
United Kingdom

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 21 00

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 212 44205/ +356 212 44 206

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan Lda.
Tél: +351 21 412 72 26

România

A&G Med Trading SRL
Tel: +4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o
Tél: +386 1 236 31 85

Ísland

Mylan AB
Tel: +46855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: +39/02 612 46923

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 99403969

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: +46855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.