

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ribavirin Teva Pharma B.V. Tablette enthält 200 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellrosa bis rosa (Prägung "93" auf der einen und "7232" auf der anderen Seite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Teva Pharma B.V. ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin-Monotherapie darf nicht angewendet werden.

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

Naive Patienten

Erwachsene: Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter ab 3 Jahre und Jugendliche): Ribavirin Teva Pharma B.V. ist, in Kombination mit Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation 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 induziert, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Nonresponder bzw. Relapser)

Erwachsene: Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von chronischer Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Ribavirin Teva Pharma B.V. muß in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet werden.

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

Zu verabreichende Dosierung

Die Dosierung von Ribavirin Teva Pharma B.V. basiert auf dem Körpergewicht des Patienten. Die Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

Erwachsene:

Die Ribavirin-Dosierung basiert auf dem Gewicht des Patienten (Tabelle 1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. muss in Kombination mit Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl des Kombinations-Dosierungsschemas hängt von der Charakteristik des Patienten ab.

Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Ribavirin Teva Pharma B.V. Dosierung basierend auf dem Körpergewicht		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin-Dosis	Anzahl der 200 mg Tabletten
< 65	800 mg	4 x 200 mg ^a
65-80	1,000 mg	5 x 200 mg ^b
81-105	1,200 mg	6 x 200 mg ^c
> 105	1,400 mg	7 x 200 mg ^d

a: 2 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 3 abends

c: 3 morgens, 3 abends

d: 3 morgens, 4 abends

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien wird empfohlen, dass Patienten mindestens sechs Monate behandelt werden. Während dieser klinischen Studien, in denen Patienten über die Dauer von einem Jahr behandelt wurden, war es unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach sechs Monaten Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze sechs Monate nach Absetzen der Behandlung).

Dauer der Behandlung – Naive Patienten

- Genotyp Non-1: Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dauer der Behandlung – Behandlungswiederholung

- 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.
- Genotyp Non-1: Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Kinder und Jugendliche:

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen, keine Tabletten schlucken können, steht eine Ribavirin-Lösung zur Verfügung und sollte entsprechend eingesetzt werden.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird für Ribavirin Teva Pharma B.V. anhand des Körpergewichts und für Interferon alfa-2b anhand der Körperoberfläche bestimmt.

Anzuwendende Dosierung für die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b:

In den in dieser Population durchgeführten klinischen Studien wurden Ribavirin und Interferon alfa-2b in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag bzw. 3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.)/m² dreimal in der Woche verabreicht (Tabelle 2).

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

a: 1 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 2 abends

Dauer der Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt 24 Wochen.

Dosierungsänderung für alle Patienten

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b auf, ist die Dosierung eines jeden Arzneimittels entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt (siehe Richtlinien zur Dosierungsänderung, Tabelle 3). Da die Einhaltung der empfohlenen Dosierung für den Erfolg der Therapie wichtig sein kann, sollte die Dosis so nah wie möglich an der empfohlenen Standarddosis gehalten werden. Der potentielle negative Einfluss einer Dosisreduktion von Ribavirin auf die Wirksamkeit konnte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3 Richtlinien für die Dosisänderung auf Grundlage von Laborparametern			
Laborwerte	Nur die tägliche Ribavirin-Dosis reduzieren (siehe Anmerkung 1), wenn:	Nur die Dosis von Interferon alfa-2b reduzieren (siehe Anmerkung 2), wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn der unten stehende Wert gemessen wird**:
Haemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl
Erwachsene: Haemoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt 4.4)	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	< $1.5 \times 10^9/l$	< $1.0 \times 10^9/l$
Neutrophile	-	< $0.75 \times 10^9/l$	< $0.5 \times 10^9/l$
Thrombozyten	-	< $50 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $70 \times 10^9/l$ (Kinder und Jugendliche)	< $25 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $50 \times 10^9/l$ (Kinder und Jugendliche)

Direktes Bilirubin	-	-	2.5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (Erwachsene) > 5 mg/dl (über > 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden)
Serumkreatinin	-	-	> 2.0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Ribavirin absetzen, wenn CrCl < 50 ml/Minute
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase- Werte (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* oder 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

** Für Dosisanpassung und Therapieabbruch Fachinformation für Interferon alfa-2b beachten

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg Tabletten

Patienten sollten eine 200 mg Tablette morgens und zwei 200 mg Tabletten abends einnehmen.

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosisreduktion 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 Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200 mg Tabletten am Morgen und zwei 200 mg Tabletten am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

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

Besondere Behandlungsgruppen

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 zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engermaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf > 2 mg/dl steigt (Tabelle 3), müssen Ribavirin und Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Ribavirin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig. Die Anwendung von Ribavirin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dekompenzierter Zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere (≥ 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 untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren

Ribavirin Teva Pharma B.V. kann in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform basiert auf individuellen Merkmalen des Patienten. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit anderen Formen von Interferonen (d.h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

HCV/HIV-coinfizierte Patienten

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 für antiretrovirale Arzneimittel.

Art der Anwendung

Die Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Mit Ribavirin Teva Pharma B.V. darf 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).
- Patienten mit schweren, stark schwächenden Erkrankungen.
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/Minute und/oder dialysepflichtigen Patienten.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klassifikation B oder C) oder dekompensierte Leberzirrhose.
- 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 Selbstmordversuche.

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2b oder 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 Teva Pharma B.V.-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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 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 bis zu 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres System

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte man vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm anfertigen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Behandlung zwingen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sind keine Daten verfügbar.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

Tritt eine akute Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) auf, muss Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Kombiantionstherapie 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 abzubrechen.

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung ist bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

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-Therapie (pegyliert und nicht-pegyliert) kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenstörungen 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 des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und jugendliche Patienten sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin 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. Insbesondere:

- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Didanosin wird aufgrund des Risikos für eine mitochondriale Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Stavudin sollte vermieden werden, um das Risiko einer überlappenden mitochondrialen Toxizität zu begrenzen.

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose: Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für hepatische Dekompensation und Tod ausgesetzt. Die zusätzliche Therapie mit alfa Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann dieses Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Faktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekomensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen. Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind insbesondere hinsichtlich ihrer Leberfunktion streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. Bei Entwicklung einer Leberdekomensation 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 HAART 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 werden. Folgende Ausgangswerte können als Richtlinie vor Einleitung der Therapie mit Ribavirin als akzeptabel erachtet werden:

Hämoglobin	Erwachsene: ≥ 12 g/dl (weiblich); ≥ 13 g/dl (männlich) Kinder und Jugendliche: ≥ 11 g/dl (weiblich); ≥ 12 g/dl (männlich)
Thrombozyten	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
Neutrophilenzahl	$\geq 1.500/\text{mm}^3$

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).

Frauen im gebärfähigen Alter

Weibliche Patienten müssen sich während der Behandlung und über vier Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über sieben Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ergebnisse von *in vitro* Studien, bei denen Leber-Mikrosomen-Präparationen von 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-t} nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga

Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es soll ein Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Wechselwirkungen mit nicht-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 Teva Pharma B.V. darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Mit der Ribavirin-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). 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.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 sowie einschließlich sieben Monate nach Beendigung der Therapie geraten 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 Teva Pharma B.V. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

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 Teva Pharma B.V. 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

Erwachsene:

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

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

Die in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapie-naiven 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 4 ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon Monotherapie zugeschriebenen Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b und 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 ($< 1/10.000$); unbekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 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:	Infektionen an der Injektionsstelle, 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:	Hämatolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Unbekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)

Unbekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, 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, Durst
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*
Unbekannt:	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 Neuropatie
Selten:	Krampfanfall*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Unbekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie*, Arrhythmie*

Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Unbekannt:	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, Atemblockade, Vertopfung 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*
Unbekannt:	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, Urticaria, 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 Knochenerkrankungen	
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, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Männern:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erschöpfung, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Sehr selten:	Nekrose am Injektionsort
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).

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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück. Unter den Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten entwickelten nur sehr wenige, mit der Kombination behandelte Patienten eine klinische Gicht, von denen wiederum keiner eine Dosierungsänderung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

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

Mitochondriale Toxizität:

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

Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

Obwohl die durch die hämatologische Toxizität verursachte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV co-infizierten Patienten auftrat, konnte sie mehrheitlich mittels einer Dosisanpassung beherrscht werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Auffälligkeiten wurde häufiger bei Patienten berichtet, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten:

Die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine 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 Teva Pharma B.V. 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 Körpergewichtsperzentilen bzw. 8 Körpergrößenperzentilen 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 untersuchten 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.

Die in Tabelle 5 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 ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 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, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohres 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, Magenschmerzen, 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 Knochenerkrankungen	
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:	Bei Mädchen: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Hauttrockenheit an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht, Induration an der Injektionsstelle
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/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: direkt wirkende Virustatika, Nukleoside und Nukleotide (exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren), ATC-Code: J05AB04

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin 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 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 Studien mit Ribavirin bei Erwachsenen

Die Anwendung von Ribavirin als Kombinationsbehandlung mit 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 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.

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 Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrates 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrates 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 Ansprechrates signifikant höher als bei den Patienten, die $\leq 10,6$ mg/kg Ribavirin erhielten (Tabelle 6), während die Ansprechrates bei Patienten, die $> 13,2$ mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 6 Langzeitansprechen bei Ribavirin + Peginterferon alfa-2b (abhängig von Ribavirin-Dosis [mg/kg], Genotyp und Viruslast)				
HCV Genotype	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 $\leq 600,000$ IU/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 $> 600,000$ IU/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.)

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 7 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) plus Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) plus 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 gewichtsbasiert) plus Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) oder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus 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 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	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, 1000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1200 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.

Die Therapie von Rückfallpatienten unter Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b

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 6monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombinationstherapie mit Ribavirin + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10mal 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 Langzeitanstehens (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 Langzeitanstehen einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen 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 Langzeitanstehen (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.

Klinische Studien mit Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen:

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 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitanstehen 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 – Kinder und Jugendliche

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 $AUC_{0-\infty}$ 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 betrug. 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 ($AUC_{0-\infty}$ 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: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert ($AUC_{0-\infty}$ und $C_{\max}$ erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). 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.

Ältere 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 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 9 zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 9 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Ribavirin bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m ² 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, Knochengerüst 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 jeder der arzneilich wirksamen Substanzen alleine aufgetreten waren. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe alleine verursachte Schaden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur)

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert
Macrogol / Polyethylenglycol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten sind in Aluminiumblisterpackungen, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylacetat (PVAc), abgepackt.

Packungen mit 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 und 168 Tabletten

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/527/001 - 14 Tabletten
EU/1/09/527/002 - 28 Tabletten
EU/1/09/527/003 - 42 Tabletten
EU/1/09/527/004 - 56 Tabletten
EU/1/09/527/005 - 84 Tabletten
EU/1/09/527/006 - 112 Tabletten
EU/1/09/527/007 - 140 Tabletten
EU/1/09/527/008 - 168 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ribavirin Teva Pharma B.V. Tablette enthält 400 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellrosa bis rosa (Prägung "R" auf der einen und "400" auf der anderen Seite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Teva Pharma B.V. ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin-Monotherapie darf nicht angewendet werden.

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

Naive Patienten

- *Erwachsene:* Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche): Ribavirin Teva Pharma B.V. ist, in Kombination mit Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit allen Formen von chronischer Hepatitis C, ausgenommen Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation 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, die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Nonresponder bzw. Relapser)

- *Erwachsene:* Ribavirin Teva Pharma B.V. ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von chronischer Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Ribavirin Teva Pharma B.V. muss in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet werden.

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

Zu verabreichende Dosierung

Die Dosierung von Ribavirin Teva Pharma B.V. basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (Tabelle 1).

Erwachsene:

Die Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis basiert auf dem Gewicht des Patienten (Tabelle 1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. muss in Kombination mit Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl des Kombinations-Dosierungsschemas hängt von der Charakteristik des Patienten ab. Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Ribavirin Teva Pharma B.V. Dosierung basierend auf dem Körpergewicht		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin-Dosis	Anzahl der 400 mg Tabletten*
< 65	800 mg	4 x 200 mg ^a
65-80	1,000 mg	5 x 200 mg ^b
81-105	1,200 mg	6 x 200 mg ^c
> 105	1,400 mg	7 x 200 mg ^d

a: 2 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 3 abends

c: 3 morgens, 3 abends

d: 3 morgens, 4 abends

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

*Zur Beachtung: Bei Tagesdosen von 800 mg können 2 x 200 mg Tabletten durch 1 x 400 mg Tablette ersetzt werden.

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien wird empfohlen, dass Patienten mindestens sechs Monate behandelt werden. Während dieser klinischen Studien, in denen Patienten über die Dauer von einem Jahr behandelt wurden, war es unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach sechs Monaten Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze sechs Monate nach Absetzen der Behandlung).

Dauer der Behandlung – Naive Patienten

- Genotyp Non-1: Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dauer der Behandlung – Behandlungswiederholung

- 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.
- Genotyp Non-1: Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNANachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Kinder und Jugendliche:

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen, oder keine Tabletten schlucken können, steht eine Ribavirin-Lösung zur Verfügung und sollte entsprechend eingesetzt werden

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird für Ribavirin Teva Pharma B.V. anhand des Körpergewichts und für Interferon alfa-2b anhand der Körperoberfläche bestimmt.

Anzuwendende Dosierung für die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b:

In den in dieser Population durchgeführten klinischen Studien wurden Ribavirin und Interferon alfa-2b in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag bzw. 3 Million Internationale einheiten (Mio I.E.)/m² dreimal in der Woche verabreicht (Tabelle 2).

Tabelle 2 Ribavirin Teva Pharma B.V. Dosierung basierend auf dem Körpergewicht bei Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin-Dosis	Anzahl der 400 mg Tabletten*
47-49	600 mg	3 x 200 mg Tabletten ^a
50-65	800 mg	4 x 200 mg Tabletten ^b
> 65	Siehe bitte Dosierung für Erwachsene (Tabelle 1)	

a: 1 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 2 abends

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

*Zur Beachtung: Bei Tagesdosen von 800 mg, können 2 x 200 mg Tabletten durch 1 x 400 mg Tablette ersetzt werden.

Dauer der Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt 24 Wochen.

Dosierungsänderung für alle Patienten

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b auf, ist die Dosierung eines jeden Arzneimittels entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt (siehe Richtlinien zur Dosierungsänderung, Tabelle 3). Da die Einhaltung der empfohlenen Dosierung für den Erfolg der Therapie wichtig sein kann, sollte die Dosis so nah wie möglich an der empfohlenen Standarddosis gehalten werden. Der potentielle negative Einfluss einer Dosisreduktion von Ribavirin auf die Wirksamkeit konnte nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3 Richtlinien für die Dosisänderung auf Grundlage von Laborparametern			
Laborwerte	Nur die tägliche Ribavirin-Dosis reduzieren (siehe Anmerkung 1), wenn:	Nur Interferon alfa-2b reduzieren (siehe Anmerkung 2), wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn der unten stehende Wert gemessen wird**:
Haemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl
Erwachsene: Haemoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt 4.4)	Abnahme des Hämoglobins $\geq$ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	< $1.5 \times 10^9/l$	< $1.0 \times 10^9/l$
Neutrophile	-	< $0.75 \times 10^9/l$	< $0.5 \times 10^9/l$
Thrombozyten	-	< $50 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $70 \times 10^9/l$ (Kinder)	< $25 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $50 \times 10^9/l$ (Kinder)

		und Jugendliche))	und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2.5 x ONG**
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (Erwachsene) > 5 mg/dl (über> 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden)
Serumkreatinin	-	-	> 2.0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Ribavirin absetzen, wenn CrCl < 50 ml/Minute
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase- Werte (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* oder 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

** Für Dosisanpassung und Therapieabbruch Fachinformation für Interferon alfa-2b beachten

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Tabletten

* Verteilt auf zwei Dosen täglich, morgens und abends. Die Patienten sollten eine 200 mg Tablette morgens und entweder zwei 200 mg Tabletten oder eine 400 mg Tablette abends einnehmen.

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosisreduktion 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 Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin Teva-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200 mg Tablette am Morgen und zwei 200 mg Tabletten am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Ribavirin Teva Pharma B.V.-Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

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

Besondere Behandlungsgruppen

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 zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engermaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf > 2,0 mg/dl steigt (Tabelle 3), müssen Ribavirin und Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Ribavirin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig. Die Anwendung von Ribavirin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dekompenzierter Zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere (≥ 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 untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren

Ribavirin Teva Pharma B.V. kann in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform basiert auf individuellen Merkmalen des Patienten. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit anderen Formen von Interferonen (d.h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

HCV/HIV-coinfizierte Patienten

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 für antiretrovirale Arzneimittel.

Art der Anwendung

Die Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Mit Ribavirin Teva Pharma B.V. darf 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).
- Patienten mit schweren, stark schwächenden Erkrankungen
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/Minute und/oder dialysepflichtigen Patienten.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klassifikation B oder C) oder dekompensierte Leberzirrhose.
- 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 Selbstmordversuche.

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2b oder 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 Teva Pharma B.V.-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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. 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 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 bis zu 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres System

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte man vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm anfertigen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Behandlung zwingen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sind keine Daten verfügbar.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

Tritt eine akute Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) auf, muss Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Kombiantionstherapie 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.

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 Schilddrüsenenerkrankung 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. Schilddrüsenstörungen während der Behandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b und während der Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und jugendliche Patienten sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung hin 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. Insbesondere:

- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Didanosin wird aufgrund des Risikos für eine mitochondriale Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. und Stavudin sollte vermieden werden, um das Risiko einer überlappenden mitochondrialen Toxizität zu begrenzen.

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose: Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für hepatische Dekompensation und Tod ausgesetzt. Die zusätzliche Therapie mit alfa Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann dieses Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Faktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen. Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind insbesondere hinsichtlich ihrer Leberfunktion streng zu überwachen, wobei ihr Child-Pugh-Score während der Behandlung zu erfassen ist. 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 HAART 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 werden. Folgende Ausgangswerte können als Richtlinie vor Einleitung der Therapie mit Ribavirin als akzeptabel erachtet werden:

Hämoglobin	Erwachsene: ≥ 12 g/dl (weiblich); ≥ 13 g/dl (männlich) Kinder und Jugendliche: ≥ 11 g/dl (weiblich); ≥ 12 g/dl (männlich)
Thrombozyten	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
Neutrophilenzahl	$\geq 1.500/\text{mm}^3$

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).

Frauen im gebärfähigen Alter:

Weibliche Patienten müssen sich während der Behandlung und über vier Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über sieben Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ergebnisse von *in vitro* Studien, bei denen Leber-Mikrosomen-Präparationen von 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-t} nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga

Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. In vitro erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es soll ein Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Wechselwirkungen mit nicht-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 Teva Pharma B.V. darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Mit der Ribavirin-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). 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.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 sowie einschließlich sieben Monate nach Beendigung der Therapie geraten 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 Teva Pharma B.V. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

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 Teva Pharma B.V. 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

Erwachsene:

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

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

Die in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapie-naiven 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 4 ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon Monotherapie zugeschriebenen Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b und 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 ($< 1/10.000$); unbekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 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:	Infektionen an der Injektionsstelle, 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*
Unbekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Sehr selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder

	Verschlechterung)
Unbekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, 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, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Unbekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkopem Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropatie
Selten:	Krampfanfall*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Unbekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*

Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Unbekannt:	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, pharynfolaryngeale 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*
Unbekannt:	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 Knochenerkrankungen	
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, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Männern:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erschöpfung, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Durst,
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Selten:	Nekrose am Injektionsort
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).

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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück. Unter den Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten entwickelten nur sehr wenige, mit der Kombination behandelte Patienten eine klinische Gicht, von denen wiederum keiner eine Dosierungsänderung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

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

Mitochondriale Toxizität:

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

Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

Obwohl die durch die hämatologische Toxizität verursachte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV co-infizierten Patienten auftrat, konnte sie mehrheitlich mittels einer Dosisanpassung beherrscht werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Auffälligkeiten wurde häufiger bei Patienten berichtet, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten:

Die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine 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 Teva Pharma B.V. 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 Körpergewichtsperzentilen bzw. 8 Körpergrößenperzentilen 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 oder 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 von 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.

Die in Tabelle 5 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 oder 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 5 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, Nasenpharyngitis, 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, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
Erkrankungen des Ohres 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:	Bei Mädchen: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Hauttrockenheit an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht, Induration an der Injektionsstelle
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/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: direkt wirkende Virustatika, Nukleoside und Nukleotide (exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren), ATC-Code: J05A B04

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin 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 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 Studien mit Ribavirin bei Erwachsenen

Die Anwendung von Ribavirin als Kombinationsbehandlung mit 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 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.

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 Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrates 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrates 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 Ansprechrates signifikant höher als bei den Patienten, die $\leq 10,6$ mg/kg Ribavirin erhielten (Tabelle 6), während die Ansprechrates bei Patienten, die $> 13,2$ mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

Tabelle 6 Langzeitansprechen bei Ribavirin + Peginterferon alfa-2b (abhängig von Ribavirin-Dosis [mg/kg], Genotyp und Viruslast)				
HCV Genotype	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 $\leq 600,000$ IU/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 $> 600,000$ IU/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.)

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 7 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) plus Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) plus 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 gewichtsbasiert) plus Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) oder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus 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 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	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, 1000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1200 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.

Die Therapie von Rückfallpatienten unter Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b

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 6monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombinationstherapie mit Ribavirin + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10mal 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 Langzeitanstprechens (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 Langzeitanstprechen einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstprechen 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 Langzeitanstprechen (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.

Klinische Studien mit Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen:

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 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitanstprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Ribavirin 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio. I.E./m² dreimal in der Woche
Gesamtes Anstprechen ^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 – Kinder und Jugendliche

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 $AUC_{0-\infty}$ 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_{tf} und $C_{\max}$ nahmen beide um 70 % zu). Die erhöhte Bioverfügbarkeit in dieser Studie ist möglicherweise auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. In der klinischen Pivotal-Studie zur Verträglichkeit wurden die Patienten angehalten, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen, um die maximale Plasmakonzentration von Ribavirin zu erreichen.

Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{tf} und $C_{\max}$ erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). 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.

Ältere 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 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 9 zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 9 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Ribavirin bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m ² 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, Knochengerüst 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 jeder der arzneilich wirksamen Substanzen alleine aufgetreten waren. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe alleine verursachte Schaden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur)

Tablettenfilm

Poly(vinylalkohol) –teilweise hydrolysiert
Macrogol / Polyethylenglycol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten sind in Aluminiumblisterpackungen, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylacetat (PVAc), abgepackt.

Packungen mit 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 und 168 Tabletten

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/527/009 - 14 Tabletten
EU/1/09/527/010 - 28 Tabletten
EU/1/09/527/011 - 42 Tabletten
EU/1/09/527/012 - 56 Tabletten
EU/1/09/527/013 - 84 Tabletten
EU/1/09/527/014 - 112 Tabletten
EU/1/09/527/015 - 140 Tabletten
EU/1/09/527/016 - 168 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2014

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
H-4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park, Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie BV
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Niederlande

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), 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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 und 168 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva B.V. 200 mg Filmtabletten
Ribavirin

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 200 mg Ribavirin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
42 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
112 Filmtabletten
140 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/527/001 (14 Tabletten)
EU/1/09/527/002 (28 Tabletten)
EU/1/09/527/003 (42 Tabletten)
EU/1/09/527/004 (56 Tabletten)
EU/1/09/527/005 (84 Tabletten)
EU/1/09/527/006 (112 Tabletten)
EU/1/09/527/007 (140 Tabletten)
EU/1/09/527/008 (168 Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ribavirin Teva B.V. 200 mg Filmtabletten

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Primärverpackung (Blisterfolie)
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva B.V. 200 mg Filmtabletten
Ribavirin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Teva B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 und 168 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva B.V. 400 mg Filmtabletten
Ribavirin

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 400 mg Ribavirin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
42 Filmtabletten
56 Filmtabletten
84 Filmtabletten
112 Filmtabletten
140 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/527/009 (14 Tabletten)
EU/1/09/527/010 (28 Tabletten)
EU/1/09/527/011 (42 Tabletten)
EU/1/09/527/012 (56 Tabletten)
EU/1/09/527/013 (84 Tabletten)
EU/1/09/527/014 (112 Tabletten)
EU/1/09/527/015 (140 Tabletten)
EU/1/09/527/016 (168 Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ribavirin Teva B.V. 400 mg Filmtabletten

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Primärverpackung (Blisterfolie)
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Teva B.V. 400 mg Filmtabletten
Ribavirin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Teva B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg Filmdabletten

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 dieselben 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 Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. beachten?
3. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ribavirin Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?

Ribavirin Teva Pharma B.V. enthält als Wirkstoff Ribavirin. Dieses Arzneimittel stoppt die Vermehrung vieler Virus-Typen, einschließlich die des Hepatitis-C-Virus. Dieses Arzneimittel darf nicht ohne Interferon alfa-2b angewendet werden, d. h., Ribavirin Teva Pharma B.V. darf nicht allein angewendet werden.

Patienten ohne Vorbehandlung:

Ribavirin Teva Pharma B.V. wird in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet zur Behandlung von Patienten ab 3 Jahren, bei denen eine chronische Hepatitis-C-Infektion (HCV) vorliegt. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg ist eine Lösung als Darreichungsform verfügbar.

Erwachsene Patienten mit Vorbehandlung:

Ribavirin Teva Pharma B.V. wird in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine frühere alleinige Behandlung mit einem alfa-Interferon zunächst angesprochen, jedoch später wieder einen Rückfall erlitten haben, angewendet.

Es liegen keine Informationen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Ribavirin bei kombinierter Anwendung 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 Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. beachten?

Ribavirin Teva Pharma B.V. darf nicht eingenommen werden

Dieses Arzneimittel **darf nicht eingenommen werden**, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie oder auf das von Ihnen betreute Kind zutrifft. **Informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt**, wenn Sie:

- überempfindlich (allergisch) gegen Ribavirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- schwanger sind oder planen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- stillen.
- während der letzten 6 Monate Probleme mit dem **Herzen** hatten
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie schwächt
- eine schwerer Nierenerkrankung haben und/oder hämodialysiert werden
- ein schwerwiegendes Leberproblem haben, ausgenommen chronische Hepatitis C
- eine Störungen des Blutbildes hatten wie eine Anämie (Blutarmut), Thalassämie oder Sichelzellanämie
- eine Autoimmunhepatitis haben oder ein anderes Problem mit Ihrem **Immunsystem** haben
- andere Arzneimittel nehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken (dieses schützt Sie gegen Infektionen und einige andere Erkrankungen)

Kinder und Jugendliche dürfen die Kombinationstherapie mit diesem Arzneimittel und einem alfa-Interferon nicht anwenden wenn bei ihnen jemals schwerwiegende nervliche oder mentale Beeinträchtigungen wie schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche aufgetreten sind.

Informieren Sie Ihren Arzt über jegliche schwerwiegenden Erkrankungen, die Sie bisher hatten.

Erinnerung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie mit diesem Arzneimittel auch den Abschnitt „Darf nicht angewendet werden“ in der Packungsbeilage des Interferon alfa-2b.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg:
Die Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. wird nicht empfohlen.

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

- wenn Sie erwachsen sind und bei Ihnen schwere **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen**, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit auftreten oder aufgetreten sind oder Sie **Selbstmordgedanken** oder einen **Selbstmordversuch** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z. B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
- wenn Sie jemals **Depressionen** hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit etc.) während der Behandlung mit diesem Arzneimittel entwickeln (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie eine Frau **im gebärfähigen Alter** sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- wenn Sie **männlich** sind und Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- wenn Sie in der Vorgeschichte ein schwerwiegendes Problem mit dem **Herzen** hatten oder eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie älter als **65 Jahre** sind oder Sie **Nierenprobleme** haben.
- wenn Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schilddrüsenprobleme** haben.

Unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombinationstherapie mit einem alfa-Interferon wurden **Zahn- und Zahnfleischerkrankungen** beschrieben, die zum Verlust der Zähne führen können. Zusätzlich wurde während der langfristigen Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Interferon alfa-2b Mundtrockenheit beschrieben, die einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben kann. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Unter der Behandlung mit Ribavirin Teva Pharma B.V. in Kombinationstherapie mit einem alfa-Interferon wurden **Augenprobleme**, in seltenen Fällen auch ein Verlust an Sehfähigkeit, beschrieben. Wenn Sie Ribavirin in Kombination mit einem alfa-Interferon erhalten, sollte bei Ihnen vor der Behandlung eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Jeder Patient, der einen Rückgang oder einen Verlust der Sehfähigkeit bemerkt, ist umgehend einer ausführlichen Augenuntersuchung zu unterziehen. Bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des Auges (wie z.B. einer diabetischen oder hypertensiven Retinopathie) sollten während der Kombinationstherapie mit Ribavirin und einem alfa-Interferon regelmäßige Augenuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen es zur Entwicklung neuer Störungen oder zur Verschlimmerung bestehender Störungen am Auge kommt, ist die Kombinationstherapie mit Ribavirin und einem alfa-Interferon abzusetzen.

Erinnerung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage des Interferon alfa-2b.

Kinder

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind:

- andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- Azathioprin in Kombination mit Ribavirin und pegylierten alfa-Interferonen erhalten und daher möglicherweise ein erhöhtes Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, haben.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienzvirus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis-C-Virus** (HCV) infiziert sind und Medikamente gegen die HIV-Infektion – [wie nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTIs**) und/oder eine hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)] anwenden:
 - 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 Lebersversagens 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 Teva Pharma B.V.-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 HAART 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.

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

Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Ribavirin Teva Pharma B.V. ist mit der Nahrung einzunehmen. Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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:

- **Mädchen oder Frauen** im gebärfähigen Alter:

Sie müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 4 Monate nach Behandlungsende haben. Dies sollte mit Arzt besprochen werden.

- **Männer**

Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr ohne **Kondom** mit einer schwangeren Frau aus. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der schwangeren 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 mit diesem Arzneimittel und bis 7 Monate nach Behandlungsende jeweils eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt „Ribavirin Teva Pharma B.V. 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. Interferon alfa-2b kann jedoch Schläfrigkeit, Müdigkeit oder Verwirrtheit hervorrufen. Setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

3. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. anzuwenden?

Allgemeine Informationen zur Einnahme dieses Arzneimittels:

Wenn das Kind, für das Sie verantwortlich sind, **unter 3 Jahre** alt ist, darf Ribavirin nicht angewendet werden.

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 dieses Arzneimittels entsprechend des Körpergewichts berechnet.

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 Filmtabletten, 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.

In der unten stehenden Tabelle ist die empfohlene Dosierung dieses Arzneimittels auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten aufgeführt.

1. Suchen Sie die Zeile, in der das Körpergewicht des Erwachsenen oder Kindes/Jugendlichen angegeben ist.

Erinnerung: Bei Kindern unter 3 Jahren darf Ribavirin Teva Pharma B.V. nicht angewendet werden.

2. Lesen Sie in der entsprechenden Zeile die Anzahl der einzunehmenden Filmtabletten ab.

Erinnerung: Wenn Ihr Arzt eine andere Dosierung verordnet hat als unten angegeben, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes.

3. Wenn Sie Fragen zur Dosierung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten zum Einnehmen – Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts		
Körpergewicht beim Erwachsenen (kg)	Übliche Tagesdosis Ribavirin Teva Pharma B.V.	Anzahl an 200 mg-Tabletten
< 65	800 mg	2 Tabletten morgens oder 1 (400 mg) Tablette morgens und 2 Tabletten abends oder 1 (400 mg) Tablette abends
65 – 80	1.000 mg	2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
81 – 105	1.200 mg	3 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
> 105	1.400 mg	3 Tabletten morgens und 4 Tabletten abends

Körpergewicht beim Kind/Jugendlichen (kg)	Übliche Tagesdosis Ribavirin Teva Pharma B.V.	Anzahl an 200 mg-Tabletten
47 – 49	600 mg	1 Tablette morgens und 2 Tabletten abends
50 – 65	800 mg	2 Tabletten morgens oder 1 (400 mg) Tablette morgens und 2 Tabletten abends oder 1 (400 mg) Tablette abends
> 65	<i>entsprechend der Dosierung und Anzahl der Tabletten bei Erwachsenen</i>	

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

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

Die in Kombination mit diesem Arzneimittel 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 Teva Pharma B.V. eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker

Wenn Sie die Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. vergessen haben

Wenn Sie die Behandlung selbst anwenden oder wenn Sie ein Kind betreuen, das dieses Arzneimittel in Kombination mit Interferon alfa-2b einnimmt, 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 Menge 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 des Interferon alfa-2b.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel, angewendet in Kombination mit einem alfa Interferon enthaltenden Arzneimittel, 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 Teva Pharma B.V. und Interferon alfa Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich den 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 bemerken:

- Schmerzen im Brustkorb oder anhaltender Husten; Veränderung des Herzschlages; 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.

Bei der Bewertung der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Selten (kann bis zu 1 bis 1.000 Behandelten betreffen)

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

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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 oder Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Ohnmachtartiges 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, Schmerzen an der Einstichstelle, 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 berichtete Nebenwirkungen:

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

Selten berichtete Nebenwirkungen:

- 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 berichtete Nebenwirkungen:

- Selbstmord,
- Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult).

Unbekannt:

- 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),
- Veränderung der Zungenfarbe.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Kombination von Ribavirin mit einem Interferon alfa-2b-Produkt bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Reizung oder Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Konzentrations-schwierigkeiten, 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, Reizung oder Juckreiz an der Injektionsstelle, 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 berichtete Nebenwirkungen:

- 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), Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult),
- 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-Co-Infektion, die Medikamente gegen die HIV-Infektion erhalten**, kann die zusätzliche Anwendung dieses Arzneimittels und Peginterferon alfa-2b das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion bei einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 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 HAART erhalten, sind unter der Kombinationstherapie 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 oder Apotheker. 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 Teva Pharma B.V. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine Veränderung im Aussehen der Tabletten wahrnehmen.

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 Teva Pharma B.V. enthält

Der Wirkstoff ist Ribavirin. Jede Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Die sonstigen Bestandteile sind

Tablettenkern; Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur).

Filmüberzug; Poly(vinylalkohol)-teilweise hydrolysiert, Macrogol / Polyethylenglycol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(II,III)-oxid.

Wie Ribavirin Teva Pharma B.V. aussieht und Inhalt der Packung

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg Filmtabletten sind hellrose bis rosa (Prägung “93” auf der einen und “7232” auf der anderen Seite).

Ribavirin Teva Pharma B.V. steht in verschiedenen Packungsgrößen zur Verfügung, die 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 oder 168 Tabletten zum Einnehmen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgien/Belgique
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A.S.
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 9 180 452 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740
L-Irlanda

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Filmtabletten

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 dieselben 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 Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. beachten?
3. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ribavirin Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?

Ribavirin Teva Pharma B.V. enthält als Wirkstoff Ribavirin. Dieses Arzneimittel stoppt die Vermehrung vieler Virus-Typen, einschließlich die des Hepatitis-C-Virus. Dieses Arzneimittel darf nicht ohne Interferon alfa-2b angewendet werden, d. h., Ribavirin Teva Pharma B.V. darf nicht allein angewendet werden.

Patienten ohne Vorbehandlung:

Ribavirin Teva Pharma B.V. wird in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet zur Behandlung von Patienten ab 3 Jahren, bei denen eine chronische Hepatitis-C-Infektion (HCV) vorliegt. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg ist eine Lösung als Darreichungsform verfügbar.

Erwachsene Patienten mit Vorbehandlung:

Ribavirin Teva Pharma B.V. wird in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine frühere alleinige Behandlung mit einem alfa-Interferon zunächst angesprochen, jedoch später wieder einen Rückfall erlitten haben, angewendet.

Es liegen keine Informationen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Ribavirin bei kombinierter Anwendung 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 Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. beachten?

Ribavirin Teva Pharma B.V. darf nicht eingenommen werden

Dieses Arzneimittel **darf nicht eingenommen werden**, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie oder auf das von Ihnen betreute Kind zutrifft. **Informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt**, wenn Sie:

- überempfindlich (allergisch) gegen Ribavirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- schwanger sind oder planen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- stillen.
- während der letzten 6 Monate Probleme mit dem **Herzen** hatten
- einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie schwächt
- eine schwere Nierenerkrankung haben und/oder hämodialysiert werden
- ein schwerwiegendes Leberproblem haben, ausgenommen Hepatitis C
- eine Störung des Blutbildes haben wie eine Anämie (Blutarmut), Thalassämie oder Sichelzellanämie
- eine Autoimmunhepatitis haben oder ein anderes Problem mit Ihrem **Immunsystem** haben
- andere Arzneimittel nehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken (dieses schützt Sie gegen Infektionen und einige andere Erkrankungen)

Kinder und Jugendliche dürfen die Kombinationstherapie mit Ribavirin Teva Pharma B.V. und einem alfa-Interferon nicht anwenden wenn bei ihnen jemals schwerwiegende nervliche oder mentale Beeinträchtigungen wie schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche aufgetreten sind.

Informieren Sie Ihren Arzt über jegliche schwerwiegenden Erkrankungen, die Sie bisher hatten.

Erinnerung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie mit diesem Arzneimittel auch den Abschnitt „Darf nicht angewendet werden“ in der Packungsbeilage des Interferon alfa-2b.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg:
Die Anwendung von Ribavirin Teva Pharma B.V. wird nicht empfohlen.

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

- wenn Sie erwachsen sind und bei Ihnen schwere **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen**, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit auftreten oder aufgetreten sind oder Sie **Selbstmordgedanken** oder einen **Selbstmordversuch** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z. B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist.
- wenn Sie jemals **Depressionen** hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z.B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit etc.) während der Behandlung mit diesem Arzneimittel entwickeln (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie eine Frau **im gebärfähigen Alter** sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- wenn Sie **männlich** sind und Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- wenn Sie in der Vorgeschichte ein schwerwiegendes Problem mit dem **Herzen** hatten oder eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie älter als **65 Jahre** sind oder Sie **Nierenprobleme** haben.
- wenn Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schilddrüsenprobleme** haben.

Unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel in Kombinationstherapie mit einem alfa-Interferon wurden **Zahn- und Zahnfleischerkrankungen** beschrieben, die zum Verlust der Zähne führen können. Zusätzlich wurde während der langfristigen Behandlung mit diesem Arzneimittel in

Kombination mit Interferon alfa-2b Mundtrockenheit beschrieben, die einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben kann. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Unter der Behandlung mit Ribavirin Teva Pharma B.V. in Kombinationstherapie mit einem alfa-Interferon wurden **Augenprobleme**, in seltenen Fällen auch ein Verlust an Sehfähigkeit, beschrieben. Wenn Sie Ribavirin in Kombination mit einem alfa-Interferon erhalten, sollte bei Ihnen vor der Behandlung eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Jeder Patient, der einen Rückgang oder einen Verlust der Sehfähigkeit bemerkt, ist umgehend einer ausführlichen Augenuntersuchung zu unterziehen. Bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des Auges (wie z.B. einer diabetischen oder hypertensiven Retinopathie) sollten während der Kombinationstherapie mit Ribavirin und einem alfa-Interferon regelmäßige Augenuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen es zur Entwicklung neuer Störungen oder zur Verschlimmerung bestehender Störungen am Auge kommt, ist die Kombinationstherapie mit Ribavirin und einem alfa-Interferon abzusetzen.

Erinnerung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage des Interferon alfa-2b.

Kinder

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind:

- andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- Azathioprin in Kombination mit Ribavirin und pegylierten alfa-Interferonen erhalten und daher möglicherweise ein erhöhtes Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, haben.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienzvirus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis-C-Virus** (HCV) infiziert sind und Medikamente gegen die HIV-Infektion – [wie nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (**NRTIs**) und/oder eine hochaktive antiretrovirale Therapie (**HAART**)] anwenden:
 - 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 Teva Pharma B.V.-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 HAART 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.

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

Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Ribavirin Teva Pharma B.V. ist mit der Nahrung einzunehmen. Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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:

- **Mädchen oder Frauen** im gebärfähigen Alter:

Sie müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 4 Monate nach Behandlungsende haben. Dies sollte mit Arzt besprochen werden.

- **Männer**

Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr ohne **Kondom** mit einer schwangeren Frau aus. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der schwangeren 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 mit diesem Arzneimittel und bis 7 Monate nach Behandlungsende jeweils eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt „Ribavirin Teva Pharma B.V. 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. Interferon alfa-2b kann jedoch Schläfrigkeit, Müdigkeit oder Verwirrtheit hervorrufen. Setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich müde, schläfrig oder verwirrt fühlen.

3. Wie ist Ribavirin Teva Pharma B.V. anzuwenden?

Allgemeine Informationen zur Einnahme dieses Arzneimittels:

Wenn das Kind, für das Sie verantwortlich sind, **unter 3 Jahre** alt ist, darf Ribavirin nicht angewendet werden.

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 dieses Arzneimittels entsprechend des Körpergewichts berechnet.

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 Filmtabletten, 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.

In der unten stehenden Tabelle ist die empfohlene Dosierung dieses Arzneimittel auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten aufgeführt.

1. Suchen Sie die Zeile, in der das Körpergewicht des Erwachsenen oder Kindes/Jugendlichen angegeben ist.
Erinnerung: Bei Kindern unter 3 Jahren darf Ribavirin Teva Pharma B.V. nicht angewendet werden.
2. Lesen Sie in der entsprechenden Zeile die Anzahl der einzunehmenden Filmtabletten ab.
Erinnerung: Wenn Ihr Arzt eine andere Dosierung verordnet hat als unten angegeben, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes.
3. Wenn Sie Fragen zur Dosierung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Ribavirin Teva Pharma B.V. Tabletten zum Einnehmen – Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts		
Körpergewicht beim Erwachsenen (kg)	Übliche Tagesdosis Ribavirin Teva Pharma B.V.	Anzahl an 200 mg-Tabletten
< 65	800 mg	2 Tabletten morgens oder 1 (400 mg) Tablette morgens und 2 Tabletten abends oder 1 (400 mg) Tablette abends
65 – 80	1.000 mg	2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
81 – 105	1.200 mg	3 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
> 105	1.400 mg	3 Tabletten morgens und 4 Tabletten abends

Körpergewicht beim Kind/Jugendlichen (kg)	Übliche Tagesdosis Ribavirin Teva Pharma B.V.	Anzahl an 200 mg-Tabletten
47 – 49	600 mg	1 Tablette morgens und 2 Tabletten abends
50 – 65	800 mg	2 Tabletten morgens oder 1 (400 mg) Tablette morgens und 2 Tabletten abends oder 1 (400 mg) Tablette abends
> 65	<i>entsprechend der Dosierung und Anzahl der Tabletten bei Erwachsenen</i>	

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

Erinnerung: Dieses Arzneimittel darf nur in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung der Hepatitis-C-Virusinfektion angewendet werden. Zur vollständigen Information lesen

Sie den Abschnitt „Wie ist ... anzuwenden?“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Die in Kombination mit diesem Arzneimittel 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 Teva Pharma B.V. eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker

Wenn Sie die Einnahme von Ribavirin Teva Pharma B.V. vergessen haben

Wenn Sie die Behandlung selbst anwenden oder wenn Sie ein Kind betreuen, das dieses Arzneimittel in Kombination mit Interferon alfa-2b einnimmt, 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 Menge 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 des Interferon alfa-2b.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel, angewendet in Kombination mit einem alfa Interferon enthaltenden Arzneimittel, 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 Teva Pharma B.V. und Interferon alfa Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich den 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 bemerken:

- Schmerzen im Brustkorb oder anhaltender Husten; Veränderung des Herzschlages; 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.

Bei der Bewertung der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Selten (kann bis zu 1 bis 1.000 Behandelten betreffen)

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

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Kombination aus Ribavirin und einem Alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel **bei Erwachsenen** berichtet:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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 oder Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Zahnfleiscentzündung, 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, Ohnmachtartiges 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, Schmerzen an der Einstichstelle, 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 berichtete Nebenwirkungen:

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

Selten berichtete Nebenwirkungen:

- 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 berichtete Nebenwirkungen:

- Selbstmord,
- Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult).

Unbekannt:

- 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),
- Veränderung der Zungenfarbe.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Kombination von Ribavirin mit einem Interferon alfa-2b-Produkt bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Reizung oder Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

- 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, Konzentrations-schwierigkeiten, 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, wund Stellen im Mund, wund 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, Reizung oder Juckreiz an der Injektionsstelle, 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 berichtete Nebenwirkungen:

- 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), Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult),
- 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-Co-Infektion, die Medikamente gegen die HIV-Infektion erhalten**, kann die zusätzliche Anwendung dieses Arzneimittels und Peginterferon alfa-2b das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion bei einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART)

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 HAART erhalten, sind unter der Kombinationstherapie 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 oder Apotheker. 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 Teva Pharma B.V. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine Veränderung im Aussehen der Tabletten wahrnehmen.

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 Teva Pharma B.V. enthält

Der Wirkstoff ist Ribavirin. Jede Filmtablette enthält 400 mg Ribavirin.

Die sonstigen Bestandteile sind

Tablettenkern; Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur).
Filmüberzug; Poly(vinylalkohol)-teilweise hydrolysiert, Macrogol / Polyethylenglycol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(II,III)-oxid.

Wie Ribavirin Teva Pharma B.V. aussieht und Inhalt der Packung

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Filmtabletten sind hellrosa bis rosa (Prägung "R" auf der einen und "400" auf der anderen Seite).

Ribavirin Teva Pharma B.V. steht in verschiedenen Packungsgrößen zur Verfügung, die 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 oder 168 Tabletten zum Einnehmen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgien/Belgique
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (36) 1 288 6400

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A.S.
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 9 180 452 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740
L-Irlanda

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.

Weitere Informationsquellen

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.