

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Weiß, undurchsichtig und bedruckt mit blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C(CHC) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C(CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 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

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

Die Rebetol-Kapseln werden zweimal täglich (tägliche Gesamtdosis aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

Erwachsene

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

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten bei Kindern unter 3 Jahren vor.

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, beachten Sie bitte die Fachinformation von Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

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

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

^a1 morgens, 2 abends

^b2 morgens, 2 abends

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung bei Erwachsenen

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

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

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

Tabelle 2 Behandlung von Nebenwirkungen		
Laborwerte	Reduktion der Rebetol-Dosis*, falls:	Absetzen von Rebetol, falls:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobin: Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	≥ 2 g/dl Abnahme des Hämoglobins über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (permanente Dosisreduktion)	< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (Erwachsene)

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

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

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

Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

Besondere Behandlungsgruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche)

Rebetol kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wahl der Rebetol-Darreichungsform richtet sich nach individuellen Merkmalen des Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit direkt wirkenden Virustatika sind bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe zu beachten.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Rebetol ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund einer verminderten Kreatinin-Clearance bei diesen Patienten verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Rebetol zu bestimmen. Erwachsene mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) sollten alternierende Tagesdosen von 200 mg und 400 mg erhalten.

Erwachsene mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) oder Dialysepatienten sollten eine Tagesdosis von 200 mg Rebetol erhalten. **Tabelle 4** enthält Richtlinien zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten noch engmaschiger im Hinblick auf die Entwicklung einer Anämie kontrolliert werden. Es liegen keine Daten zur Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung vor.

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

Leberfunktionsstörungen:

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

Art der Anwendung

Rebetol ist oral zusammen mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf mit Rebetal solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetal angewendet werden, sind für Kontraindikationen, die speziell auf diese Arzneimittel zutreffen, zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rebetol darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Fachinformationen von (Peg)Interferon alfa sind bezüglich zusätzlicher Informationen zur Überwachung und Behandlung der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zu beachten, bevor die Therapie begonnen wird, sowie im Hinblick auf andere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf (Peg)Interferon alfa.

Mehrere schwerwiegende Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Rebetal mit (Peg)Interferon alfa. Dazu gehören:

- Schwerwiegende psychiatrische und zentralnervöse Erscheinungen (wie Depressionen, Suizidgedanken, Suizidversuche und aggressives Verhalten usw.)
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann
- TSH-Erhöhung bei Kindern und Jugendlichen
- Schwerwiegende Augenerkrankungen
- Zahn- und Zahnfleischerkrankungen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Entscheidung, mit einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b nicht bis zum Erwachsenenalter zu warten, ist es wichtig in Betracht zu ziehen, dass diese Kombinationstherapie zu einer Wachstumshemmung führte, welche bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung ist individuell zu treffen.

Hämolyse

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

mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläres System

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

Teratogenes Risiko

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

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, zu Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder zu Dosisänderungen sind zu beachten.

Nierenfunktionsstörung

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

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

Das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung eines Peginterferons und Rebetol 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).

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/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 Rebetol mit angewendet wird (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für Leberdekompensation und Tod ausgesetzt. Weitere bei co-infizierten Patienten vorliegende Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation verbunden sein könnten, sind eine Therapie mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serum-Konzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Therapie gegen Hepatitis erhalten, sollten mittels Bestimmung des Child-Pugh-Scores während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind bezüglich Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder Dosisänderungen zu beachten. Bei Patienten, die eine Leberdekompensation entwickeln, sollte die Therapie gegen Hepatitis umgehend abgesetzt und die antiretrovirale Therapie neu bewertet werden.

Hämatologische Auffälligkeiten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten unter Peginterferon alfa-2b/Ribavirin-Therapie und cART können ein höheres Risiko für die Entwicklung hämatologischer Auffälligkeiten (wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) haben, als HCV-monoinfizierte Patienten. Auch wenn die Mehrheit dieser Patienten durch eine Dosisreduktion behandelbar war, sollte eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Laborwerte bei dieser Patientenpopulation durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ sowie Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Rebetol und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Rebetol 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.

Die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit einer HCV-Behandlung angewendet werden, sind zu beachten, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Rebetol und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

Labortests

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

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

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

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

Lactose

Jede Rebetol Kapsel enthält 40 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Rebetol. Rebetol hemmt nicht die Cytochrom P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Rebetol Leberenzyme induziert. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für P450-Enzym vermittelte Wechselwirkungen sehr gering.

Rebetol, 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 Rebetol zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Rebetol 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 Rebetol und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

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

Antazida

Die Bioverfügbarkeit von 600 mg Rebetol wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert. $AUC_{0-\infty}$ nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Rebetol und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestic vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Rebetol 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 Rebetol. 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/Rebetol 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

Rebetol darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Mit der Rebetol-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 neun Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von neun Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das besonders hohe teratogene Risiko von Rebetol für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebetol einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Rebetol kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Rebetol seine potentiellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch am menschlichen Embryo/Fetus entfaltet. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Belastung mit Rebetol 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 Rebetol sowie einschließlich sechs Monate nach Beendigung der Therapie geraten werden. In dieser Zeit müssen Schwangerschaftstests routinemäßig in monatlichen Abständen durchgeführt werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Rebetol auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Präklinische Daten:

- Fertilität: Rebetol zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).
- Teratogenität: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Rebetol 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: Rebetol induziert Genotoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Rebetol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aber die anderen in Kombination gegebenen Arzneimittel können eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Basierend auf einer Überprüfung von Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Erwachsenen, die DAA in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen, die mit Ribavirin assoziiert waren, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Ermüdung, Schlaflosigkeit, Husten, Dyspnoe, Pruritus und Hautausschlag. Mit Ausnahme der Anämie waren die meisten dieser Nebenwirkungen nicht schwerwiegend und klangen ohne Abbruch der Behandlung ab.

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

Erwachsene

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

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

Tabelle 5 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Rebetol mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit,
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen

Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Iktus (Krampfanfall)*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Nicht bekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing
Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis

Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Nicht bekannt:	Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne, Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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, ovariale Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Männern:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

* Da Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b (pegyliert oder unpegyliert).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration von > 4 g/dl wurde bei 30 % der Patienten beobachtet, die mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b behandelt wurden bzw. bei 37 % der Patienten, die mit Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 Dosisanpassung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

HCV/HIV co-infizierte Patienten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten

Die Behandlung mit Rebetol 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 Rebetol 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 $< 200/\mu\text{l}$ sind nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N=25) verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, sind zu beachten, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln erkennen und behandeln zu können.

Kinder und Jugendliche

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Rebetol 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 Kinder und Jugendliche 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 Rebetol 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 Nebenwirkungen 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 Rebetol behandelt wurden, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Rebetol wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

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

Tabelle 6 Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Rebetol 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 Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen:	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhoe, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Geschwüre im Mund, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Dyspepsie, Cheilitis, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Erkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Beschwerden an den Zähnen, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Gingivitis

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

Die in der klinischen Studie mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g Rebetol (50 x 200 mg-Kapseln) und 39 Mio I.E. Interferon alfa-2b (13 subkutane Injektionen von jeweils 3 Mio I.E.) dar, die in suizidaler Absicht an einem Tag von einem

Patienten angewendet worden war. Der Patient wurde für zwei Tage in der Notaufnahme beobachtet, ohne dass eine Nebenwirkung infolge der Überdosis auftrat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen, ATC-Code: J05AP01.

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin (Rebetol) 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 Rebetol in Kombination mit anderen Arzneimitteln seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt. Orale Darreichungsformen einer Rebetol-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 Rebetol-Monotherapie zu keiner Hepatitisvirus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rebetol in Kombination mit direkt wirkenden Virustatika (Direct Antiviral Agent, DAA):
Die Fachinformationen der entsprechenden DAAs sind bezüglich der ausführlichen Beschreibung der klinischen Daten in einer solchen Kombination zu beachten.
Nur die Beschreibung der Anwendung von Rebetol mit Peginterferon alfa-2b aus dem ursprünglichen Entwicklungsprogramm ist in dieser Fachinformation detailliert dargestellt.

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

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

Naive Patienten

Drei klinische Studien untersuchten die Anwendung von Interferon an naiven Patienten, zwei mit Rebetol + Interferon alfa-2b (C95-132 and I95-143) und eine mit Rebetol + 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 Rebetol 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 Rebetol + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate. Dies galt für alle HCV-Genotypen, insbesondere Genotyp 1, bei dem die Rückfallrate um 30 % reduziert wurde verglichen mit der Interferon alfa-2b-Monotherapie.

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

- Rebetol (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).
- Rebetol (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).
- Rebetol (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 Rebetol und Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) signifikant wirksamer als die Kombination von Rebetol und Interferon alfa-2b, insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten. Das Langzeitsprechen 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 Rebetol-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 Rebetol (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechrates signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Rebetol erhielten (**Tabelle 7**), während die Ansprechrates bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Rebetol erhielten, sogar noch höher waren.

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

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

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

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

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

	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Rebetol 800-1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 %

≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	(24/166) 8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

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

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

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

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

Behandlungs-gruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungs- woche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.,019)	38 (386/1.,016)	41 (423/1.,035)
SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungs- woche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen bei naiven Patienten

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

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

Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 (n= 215)						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log- Abnahme der Viruslast	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

**Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

† Diese Kriterien wurden im Prüfplan verwendet: Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert $< 2 \log_{10}$ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert $\geq 2 \log_{10}$ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

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

Tabelle 11 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Rebetol (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche)	Rebetol (800 mg/Tag) + interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW)	p-Wert ^a	Rebetol (800-1.200 mg/Tag) ^d + Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 ^c µg/Woche)	Rebetol (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 Rebetol-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

Histologisches Ansprechen

Leberbiopsien wurden vor und nach der Behandlung in Studie 1 durchgeführt und waren für 210 von 412 Patienten (51 %) verfügbar. Sowohl der Metavir-Score als auch der Ishak-Grad verminderte sich bei den Patienten, die mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt worden waren. Diese Abnahme war signifikant bei den Respondern (-0,3 bei Metavir und -1,2 bei Ishak) und stabil (-0,1 bei Metavir und -0,2 bei Ishak) bei den Non-Respondern. Ca. ein Drittel der Patienten mit anhaltendem Ansprechen zeigte in Bezug auf die Aktivität eine Verbesserung - kein Patient zeigte eine Verschlechterung. Hinsichtlich der Fibrose wurde in dieser Studie keine Verbesserung beobachtet. Bei Patienten, die mit HCV Genotyp 3 infiziert waren, verbesserte sich die Steatose signifikant.

Vorbehandelte Patienten

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

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

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

Tabelle 12 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen					
	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt- population*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non-Response	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 I.E./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL_(≤600.000 I.E./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

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

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

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

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

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

- Re-Therapie von Relapsen mit Rebetol und Interferon alfa-2b Kombinationsbehandlung
Zwei klinische Studien untersuchten die Anwendung der Kombinationsbehandlung bestehend aus Rebetol + 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 Rebetol + 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 Rebetol) bzw. mit pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Rebetol) behandelt worden waren. Der Zweck der Studien war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 462 Patienten bzw. 327 Patienten wurden nach der Behandlung mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Während dieser Studien erlitten zwölf von 492 Patienten bzw. nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt 97 % (95 % CI: 95-99 %) bei Patienten, die nicht-pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Rebetol) erhielten, und 99 % (95 % CI: 98-100 %) bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Rebetol) erhielten.

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht-pegyliert, mit oder ohne Rebetol) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der

chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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

	24 Wochen	48 Wochen
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

Rebetol 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 Rebetol 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 fehlender Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Rebetol und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 14** zusammengefasst.

Tabelle 14 Virologisches Langzeitsprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Rebetol 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

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

94 Kinder und Jugendliche 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 Langzeitsprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitsprechens (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 Langzeitsprechen aufgewiesen hatten. Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitsprechen die Studie ab. Keine Kinder und Jugendlichen mit SVR erlitten einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b

Insgesamt 97 Kinder und Jugendliche 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 Langzeitsprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitsprechens (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 Langzeitsprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitsprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitsprechen über 5 Jahre beträgt bei Kindern und Jugendlichen, 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 Rebetol 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

In einer Einmaldosis-Cross-over-Studie mit Ribavirin an gesunden, freiwilligen Erwachsenen erwiesen sich die Darreichungsformen Kapsel und Lösung zum Einnehmen als bioäquivalent.

Resorption

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere $T_{\max} = 1,5$ Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminationsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Elimination 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-t} 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-Kompartimente wurde sehr ausgiebig an Erythrozyten untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass er primär über einen äquilibrierenden Nucleosid-Transporter des e_s -Typs erfolgt. Dieser Transportertyp ist auf praktisch allen Zelltypen vorhanden und könnte für das hohe Verteilungsvolumen von Ribavirin verantwortlich sein. Das Verhältnis zwischen Vollblut- und Plasma-Ribavirin-Konzentration beträgt annähernd 60:1; der überwiegende Anteil des gesamten Ribavirins im Blut liegt in Form von Ribavirin-Nucleotiden 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 die 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_{0-t} und C_{\max} nahmen beide um 70 % zu). Die erhöhte Bioverfügbarkeit in dieser Studie ist möglicherweise auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. In der klinischen Pivotal-Studie zur Verträglichkeit wurden die Patienten angehalten, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen, um die maximale Plasmakonzentration von Ribavirin zu erreichen.

Nierenfunktion

Basierend auf veröffentlichten Daten war die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{0-t} und C_{max} erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min war die mittlere AUC_{0-t} dreifach größer als bei Kontrollpersonen. Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min war die AUC_{0-t} zweifach größer als bei Kontrollpersonen. Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.

Leberfunktion

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

Geriatrische Patienten (≥ 65 Jahre)

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

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

Kinder und Jugendliche

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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

Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b

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

Tabelle 15 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Rebetol Kapseln bei Verabreichung an pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C

Parameter	Rebetol 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 Rebetol; 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, die weit unter der für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, 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 mit 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, was sich in einer leichten Reduktion des Körpergewichts, der Scheitel-Steiß-Länge und der Knochenlänge manifestierte. Am Ende der Erholungsphase waren die Veränderungen an Schenkel und Oberschenkel gering, 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 der 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*-Transformationstest war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphom-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-wöchigen 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

Wurde Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet, so verursachte es keine Nebenwirkungen, die nicht schon vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. 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

Kapsel-Inhalt

Mikrokristalline Cellulose,
Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle

Gelatine,
Titandioxid (E 171).

Kapselprägung

Schellack,
Propylenglycol (E 1520),
Ammoniumhydroxid,
Farbstoff (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rebetol Kapseln sind in Blistern, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylidenchlorid (PVdC), abgepackt.

Packungen mit 84, 112, 140 und 168 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/107/001	84 Hartkapseln
EU/1/99/107/005	112 Hartkapseln
EU/1/99/107/002	140 Hartkapseln
EU/1/99/107/003	168 Hartkapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 40 mg Ribavirin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Rebetol enthält 0,5 mg Benzylalkohol (E 1519) pro ml.

Rebetol enthält 100,3 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml.

Rebetol enthält 1,4 mg Natrium pro ml.

Rebetol enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml.

Rebetol enthält 142 mg Sorbitol (E 420) pro ml.

Rebetol enthält 300 mg Sucrose pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis blass- oder hellgelbe Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekomensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 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

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

Rebetol Lösung zum Einnehmen wird in einer Konzentration von 40 mg/ml angeboten. Die Rebetol Lösung zum Einnehmen wird zweimal täglich oral mit Nahrung verabreicht (tägliche Gesamtdosis aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten bei Kindern unter 3 Jahren vor.

Die Dosierung von Rebetol bei Kindern und Jugendlichen wird anhand des Körpergewichts des Patienten bestimmt. Beispielsweise ist die Dosierung gemäß Körpergewicht in Kombination mit

Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b in **Tabelle 1** dargestellt. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind zu beachten, da einige Kombinationsregime nicht der Dosierungsempfehlung von Rebetol in **Tabelle 1** entsprechen.

In den in dieser Population durchgeführten klinischen Studien wurde Rebetol in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag gegeben (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 Rebetol Lösung zum Einnehmen - Dosierung für Kinder und Jugendliche zur Anwendung in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b	
Körpergewicht (kg)	Berechnete Dosis (morgens / abends)
10-12	2 ml / 2 ml
13-14	3 ml / 2 ml
15-17	3 ml / 3 ml
18-20	4 ml / 3 ml
21-22	4 ml / 4 ml
23-25	5 ml / 4 ml
26-28	5 ml / 5 ml
29-31	6 ml / 5 ml
32-33	6 ml / 6 ml
34-36	7 ml / 6 ml
37-39	7 ml / 7 ml
40-41	8 ml / 7 ml
42-44	8 ml / 8 ml
45-47	9 ml / 8 ml

Patienten, die > 47 kg wiegen und Kapseln schlucken können, können auch die entsprechende Anzahl an Ribavirin 200 mg Kapseln in zwei geteilten Dosen einnehmen (siehe Fachinformation zu Rebetol Kapseln).

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

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

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

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

Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen mit kardialen Erkrankungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laborwerte	Reduktion der Rebetol-Dosis*, falls:	Absetzen von Rebetol, falls:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Indirektes Bilirubin	-	> 5 mg/dl (über > 4 Wochen) (mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder und Jugendliche) oder > 4 mg/dl (über > 4 Wochen) (mit Peginterferon alfa-2b behandelte Kinder und Jugendliche)

* Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b behandelt werden, ist die Rebetol-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rebetol und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Rebetol-Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

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

Besondere Behandlungsgruppen

Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche)

Rebetol kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wahl der Rebetol-Darreichungsform richtet sich nach individuellen Merkmalen des Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit direkt wirkenden Virustatika sind bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe zu beachten.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Rebetol ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund einer verminderten Kreatinin-Clearance bei diesen Patienten verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Rebetol zu bestimmen. Erwachsene mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) sollten alternierende Tagesdosen von 200 mg und 400 mg erhalten. Erwachsene mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) oder Dialysepatienten sollten eine Tagesdosis von 200 mg Rebetol erhalten. **Tabelle 3** enthält Richtlinien zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten noch engmaschiger im Hinblick auf die Entwicklung einer Anämie kontrolliert werden. Es liegen keine Daten zur Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung vor.

Kreatinin-Clearance	Rebetol-Tagesdosis
30 bis 50 ml/min	Alternierende Dosen, 200 mg und 400 mg jeden zweiten Tag
Unter 30 ml/min	200 mg pro Tag
Hämodialyse (ESRD)	200 mg pro Tag

Leberfunktionsstörungen

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

Art der Anwendung

RebetoI ist oral zusammen mit Nahrung einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf mit RebetoI solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit RebetoI angewendet werden, sind für Kontraindikationen, die speziell auf diese Arzneimittel zutreffen, zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

RebetoI darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Fachinformationen von (Peg)Interferon alfa sind bezüglich zusätzlicher Informationen zur Überwachung und Behandlung der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zu beachten, bevor die Therapie begonnen wird, sowie im Hinblick auf andere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf (Peg)Interferon alfa.

Mehrere schwerwiegende Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von RebetoI mit (Peg)Interferon alfa. Dazu gehören:

- Schwerwiegende psychiatrische und zentralnervöse Erscheinungen (wie Depressionen, Suizidgedanken, Suizidversuche und aggressives Verhalten usw.)
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann
- TSH-Erhöhung bei Kindern und Jugendlichen
- Schwerwiegende Augenerkrankungen
- Zahn- und Zahnfleischerkrankungen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Entscheidung, mit einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b nicht bis zum Erwachsenenalter zu warten, ist es wichtig, in Betracht zu ziehen, dass diese Kombinationstherapie zu einer Wachstumshemmung führte, welche bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung ist individuell zu treffen.

Hämolyse

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

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

Kardiovaskuläres System

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

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

Teratogenes Risiko

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

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Leberfunktion

Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, zu Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder zu Dosisänderungen sind zu beachten.

Nierenfunktionsstörung

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

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

Das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung eines Peginterferons und Rebetol 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).

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/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 Rebetol mit angewendet wird (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

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

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für Leberdekomensation und Tod ausgesetzt. Weitere bei co-infizierten Patienten vorliegende Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekomensation verbunden sein könnten, sind eine Therapie mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serum-Konzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Therapie gegen Hepatitis erhalten, sollten mittels Bestimmung des Child-Pugh-Scores während der Behandlung engmaschig überwacht werden. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind bezüglich Empfehlungen zum Absetzen der Therapie oder Dosisänderungen zu beachten. Bei Patienten, die eine Leberdekomensation entwickeln, sollte die Therapie gegen Hepatitis umgehend abgesetzt und die antiretrovirale Therapie neu bewertet werden.

Hämatologische Auffälligkeiten bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten

HCV/HIV-co-infizierte Patienten unter Peginterferon alfa-2b/Ribavirin-Therapie und cART können ein höheres Risiko für die Entwicklung hämatologischer Auffälligkeiten (wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) haben, als HCV-monoinfizierte Patienten. Auch wenn die Mehrheit dieser Patienten durch eine Dosisreduktion behandelbar war, sollte eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Laborwerte bei dieser Patientenpopulation durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und unter „Labortests“ sowie Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Rebetol und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Rebetol 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.

Die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit einer HCV-Behandlung angewendet werden, sind zu beachten, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Rebetol und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

Labortests

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

- Hämoglobin ≥ 11 g/dl (weiblich); ≥ 12 g/dl (männlich)

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

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

Benzylalkohol

Benzylalkohol kann anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen Benzylalkohol können eine metabolische Azidose verursachen. Bei der Verschreibung von Rebetol an Patienten mit Leber- und Nierenerkrankung sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 23,8 mg Natrium pro Tagesdosis (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1), entsprechend 1,19 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Sorbitol

Sorbitol kann die Bioverfügbarkeit anderer gleichzeitig oral verabreichter Arzneimittel beeinflussen. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden/erhalten.

Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

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 Rebetol. Rebetol hemmt nicht die Cytochrom P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Rebetol Leberenzyme induziert. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für P450-Enzym vermittelte Wechselwirkungen sehr gering.

Rebetol, 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 Rebetol zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Rebetol 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 Interferon alfa-2b und Antazida wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Rebetol und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rebetol und Interferon alfa-2b in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

Antazida

Die Bioverfügbarkeit von 600 mg Rebetol wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert; AUC_{if} nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Rebetol und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte in Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Weibliche Patienten

Rebetol darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Mit der Rebetol-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 neun Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von neun Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das besonders hohe teratogene Risiko von Rebetol für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebetol einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Rebetol kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Rebetol seine potentiellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch am menschlichen Embryo/Fetus entfaltet. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Belastung mit Rebetol 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 Rebetol sowie einschließlich sechs Monate nach Beendigung der Therapie geraten werden. In dieser Zeit müssen Schwangerschaftstests routinemäßig in

monatlichen Abständen durchgeführt werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Rebetol auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Präklinische Daten:

- Fertilität: Rebetol zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).
- Teratogenität: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Rebetol 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: Rebetol induziert Genotoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Rebetol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aber die anderen in Kombination gegebenen Arzneimittel können eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Kinder und Jugendliche

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Rebetol 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 Kinder und Jugendliche 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 Rebetol 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 Nebenwirkungen 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 Rebetol behandelt wurden, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um

9 Perzentilen) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Rebetol wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körperendgröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die in **Tabelle 4** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen, in denen Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Rebetol 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 Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen:	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhoe, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Geschwüre im Mund, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Dyspepsie, Cheilitis, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Erkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Beschwerden an den Zähnen, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Hyperhidrose, Akne, Veränderung der Haut, Nagelerkrankung, Verfärbung der Haut, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss
Gelegentlich:	Pigmentstörung, atopische Dermatitis, Abschälung der Haut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/ Skelettschmerzen
Häufig:	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkontraktur
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Enuresis, Miktionsstörung, Harninkontinenz, Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Mädchen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung. Bei Jungen: Hodenschmerzen
Gelegentlich:	Bei Mädchen: Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich :	Kontusion

Die in der klinischen Studie mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b aufgetretenen Laborwertveränderungen waren meist leicht- bis mäßiggradig. Ein Rückgang des Hämoglobinspiegels, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl oder der Zahl der neutrophilen Granulozyten sowie ein Anstieg des Bilirubinspiegels kann eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Zwar wurden während der klinischen Studie bei einigen Patienten, die Rebetol 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.

Erwachsene

Die mit > 10 % Häufigkeit beobachteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen, die mit Ribavirin Kapseln in Kombination mit Interferon alfa-2b oder pegyliertem Interferon alfa-2b ein Jahr lang behandelt wurden, wurden ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil bei den niedrigeren Häufigkeiten war ebenfalls ähnlich.

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

Basierend auf einer Überprüfung von Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Erwachsenen, die DAA in Kombination mit Ribavirin erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen, die mit Ribavirin assoziiert waren, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Ermüdung, Schlaflosigkeit, Husten, Dyspnoe, Pruritus und Hautausschlag. Mit Ausnahme der Anämie waren die meisten dieser Nebenwirkungen nicht schwerwiegend und klangen ohne Abbruch der Behandlung ab.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die in **Tabelle 5** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapienaiven Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden, und aus der Anwendung nach Markteinführung. Eine gewisse Anzahl von Nebenwirkungen, die im Allgemeinen der Interferontherapie zugeschrieben werden, von denen aber auch im Kontext der Hepatitis C-Therapie (in Kombination mit Rebetol) berichtet wurde, sind als Referenz in **Tabelle 5** ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon Monotherapie möglicherweise zurechenbaren Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen zu Peginterferon alfa-2b bzw. Interferon alfa-2b.

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Rebetol mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit,
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Iktus (Krampfanfall)*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Nicht bekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing
Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis
Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Nicht bekannt:	Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne, Zungenpigmentierung

Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Frauen: Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung. Bei Männern: Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion. Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

* Da Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b (pegyliert oder unpegyliert).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und des indirekten Bilirubins verbunden mit Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die in klinischen Studien mit Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert 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 Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g Rebetol (50 x 200 mg-Kapseln) und 39 Mio I.E. Interferon alfa-2b (13 subkutane Injektionen von jeweils 3 Mio I.E.) dar, die in suizidaler Absicht an einem Tag von einem Patienten angewendet worden war. Der Patient wurde für zwei Tage in der Notaufnahme beobachtet, ohne dass eine Nebenwirkung infolge der Überdosis auftrat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen, ATC-Code: J05AP01

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin (Rebetol) 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 Rebetol in Kombination mit anderen Arzneimitteln seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt. Orale Darreichungsformen einer Rebetol-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 Rebetol-Monotherapie zu keiner Hepatitisvirus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Kinder und Jugendliche

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in eine multizentrische Studie rekrutiert und – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Rebetol 15 mg/kg pro Tag und pegyliertem Interferon alfa-2b 60 µg/m² einmal wöchentlich behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit schwer fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotentials muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Rebetol und pegyliertem Interferon alfa-2b bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Tabelle 6 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n^{a,b} [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten

n = 107

24 Wochen

48 Wochen

Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

Rebetol 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 Rebetol 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 (siehe **Tabelle 7**). Aufgrund fehlender Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Rebetol und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Tabelle 7 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Rebetol 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

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

94 Kinder und Jugendliche 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 Kinder und Jugendlichen mit SVR erlitten einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b

Insgesamt 97 Kinder und Jugendliche 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 Kindern und Jugendlichen, 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 Rebetol 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

In einer Einmaldosis-Cross-over-Studie mit Ribavirin an gesunden, freiwilligen Erwachsenen erwiesen sich die Darreichungsformen Kapsel und Lösung zum Einnehmen als bioäquivalent.

Resorption

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere T_{\max} = 1,5 Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminationsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Elimination 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_{∞} 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-Kompartimente 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 die 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

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

Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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

Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Rebetol Kapseln und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 8**

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

Tabelle 8. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und RebetoI Kapseln bei Verabreichung an pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C		
PARAMETER	RebetoI 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 (ng·h/ml) für RebetoI; 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, die weit unter der für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, 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 mit 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, was 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 gering, 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 der 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*-Transformationstest war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphom-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-wöchigen 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

Wurde Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet, so verursachte es keine Nebenwirkungen, die nicht schon vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. 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

Natriumcitrat
Wasserfreie Zitronensäure
Natriumbenzoat (E 211)
Glycerol
Sucrose
Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (E 420)
Propylenglycol (E 1520)
gereinigtes Wasser
Natürliche und künstliche Bubble-Gum Aromen, die Benzylalkohol (E 1519) und Propylenglycol enthalten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch darf das Arzneimittel nur innerhalb eines Monats angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml RebetoL Lösung zum Einnehmen ist in einer 118 ml dunklen Glasflasche (EP gefärbtes Typ-IV-Glas, Ph. Eur.) erhältlich.

Die kindersichere Verschlusskappe hat innen und außen eine Polypropylen-Fassung.

Die 10 ml Mund-Dosierspritze besteht aus einem natürlichen Polyethylenzylinder, mit einem weißen Polystyren-Kolbenstab. Die Kalibrierungen in 0,5 ml-Schritten reichen von 1,5 ml bis 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/107/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Januar 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 des Herstellers, der für die Chargenfreigabe der Hartkapseln verantwortlich ist

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

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

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Frankreich

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

REBETOL – 84, 112, 140, 168 Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 200 mg Hartkapseln
Ribavirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 200 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Hartkapseln
112 Hartkapseln
140 Hartkapseln
168 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/107/001 (84 Hartkapseln)
EU/1/99/107/005 (112 Hartkapseln)
EU/1/99/107/002 (140 Hartkapseln)
EU/1/99/107/003 (168 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rebetol 200 mg Kapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Primärpackmittel (Blisterfolie)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 200 mg Kapseln
Ribavirin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Rebetol Lösung zum Einnehmen 40 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Ribavirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 40 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Benzylalkohol, Propylenglycol, Natriumbenzoat, Natrium, Sorbitol-Lösung 70 %
(kristallisierend), Sucrose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
1 Flasche mit 100 ml
10 ml Mund-Dosierspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/107/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Rebetol Lösung zum Einnehmen 40 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Ribavirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 40 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Benzylalkohol, Propylenglycol, Natriumbenzoat, Natrium, Sorbitol-Lösung 70 %
(kristallisierend), Sucrose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/107/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebetol 200 mg Hartkapseln Ribavirin

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Rebetol und wofür wird es angewendet?

Rebetol enthält als Wirkstoff Ribavirin. Dieses Arzneimittel stoppt die Vermehrung des Hepatitis C-Virus. Rebetol darf nicht allein angewendet werden.

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

Die Kombination von Rebetol mit anderen Arzneimitteln wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C(HCV)-Infektion angewendet. Rebetol kann bei pädiatrischen Patienten (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche) angewendet werden, die nicht vorbehandelt wurden und nicht an einer schwerwiegenden Lebererkrankung leiden.

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg ist eine Lösung als Darreichungsform verfügbar.

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

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rebetol beachten?

Rebetol darf nicht eingenommen werden

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

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

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

Anmerkung: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden ...“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die Sie in Kombination mit diesem Arzneimittel einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Darüber hinaus traten folgende Nebenwirkungen bei Patienten, die Rebetol eingenommen haben, auf: Hämolyse: Rebetol kann einen Abbau der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) verursachen, was zu Blutarmut (Anämie) führt, was wiederum die Herzfunktion beeinträchtigen oder Symptome einer Herzerkrankung verschlimmern kann.

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Rebetol zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- Azathioprin ist ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems. Wenn es in Kombination mit Rebetol angewendet wird, kann es Ihr Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, erhöhen.
- Arzneimittel gegen die HIV (Humanes-Immunschwäche-Virus)-Infektion – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs) und/oder eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)]:
 - Die Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit einem alfa-Interferon und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutkörperchen, 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 Rebetol-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und **Ribavirin** in Kombination mit **alfa-Interferonen** erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Zidovudin und Ribavirin in Kombination mit alfa-Interferonen nicht empfohlen.
 - Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose (Ansammlung von Milchsäure im Körper) und einer Bauchspeicheldrüsenentzündung wird die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin**

und Didanosin nicht empfohlen, und die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin und Stavudin** ist zu vermeiden.

- Bei Patienten mit einer Co-Infektion und einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine cART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei dieser Untergruppe von Patienten kann das Hinzufügen eines alfa-Interferons allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch erhöhen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung mit diesem Arzneimittel auch den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 9 Monate nach Behandlungsende haben. Sie müssen während Ihrer Behandlung sowie für weitere 9 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden.
- wenn Sie ein **Mann** sind, **üben Sie keinen Geschlechtsverkehr ohne Kondom** mit einer schwangeren Frau **aus**. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der Frau zurückbleibt. Wenn Ihre Partnerin derzeit nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie jeden Monat während der Behandlung und bis 6 Monate nach Behandlungsende einen Schwangerschaftstest machen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Behandlung mit Rebetol und bis 6 Monate nach Behandlungsende jeweils eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt "Rebetol darf nicht eingenommen werden").

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel beeinträchtigt nicht Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können auch andere Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie durch diese Behandlung müde, schläfrig oder verwirrt werden.

Rebetol enthält Lactose

Jede Kapsel enthält eine geringe Menge an **Lactose**.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter **einer Zuckerunverträglichkeit** leiden.

Rebetol enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rebetol einzunehmen?

Allgemeine Informationen zur Einnahme dieses Arzneimittels:

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

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

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

Erwachsene

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

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

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

Anmerkung: Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C-Virusinfektion angewendet. Zur vollständigen Information lesen Sie den Abschnitt „Wie ist ... anzuwenden?“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebetol eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Rebetol vergessen haben

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die Nebenwirkungen in diesem Abschnitt wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Ribavirin in Kombination mit Interferon-haltigen Arzneimitteln angewendet wurde.

Bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C (auch *direkt wirkende Virustatika* genannt) in klinischen Studien mit Erwachsenen waren die mit diesem Arzneimittel am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Anämie (verringerte Anzahl von roten Blutkörperchen), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Ermüdung, Schlaflosigkeit (Schlafstörungen), Husten, Kurzatmigkeit, Juckreiz und Hautausschlag.

Lesen Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel, die zusammen mit Ribavirin angewendet werden, um sich über deren Nebenwirkungen zu informieren.

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

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

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

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

- Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen (was zu Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel führen kann), Abnahme der Neutrophilen (was zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber diversen Infektionen führen kann),
- Konzentrationsschwierigkeiten, Gefühl von Angst oder Nervosität, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Niedergeschlagenheit oder Reizbarkeit, Gefühl der Müdigkeit, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen,
- Husten, Mundtrockenheit, Pharyngitis (Rachenentzündung),
- Durchfall, Schwindel, Fieber, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Virusinfektion, Erbrechen, Schwächegefühl,
- Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Magenschmerzen,
- Hauttrockenheit, Reizung, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

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

- Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen), was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann, Abnahme der Zahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Lymphozyten), die dabei helfen, Infektionen zu bekämpfen, Abnahme der Schilddrüsenfunktion (was Sie müde oder depressiv machen, Ihre Kälteempfindlichkeit steigern und andere Symptome hervorrufen kann), erhöhter Blutzucker oder erhöhte Harnsäure im Blut (wie bei Gicht), niedriger Calciumspiegel im Blut, schwere Blutarmut,
- Pilzinfektionen oder bakterielle Infektionen, Weinen, körperliche Unruhe, Erinnerungsverlust, vermindertes Erinnerungsvermögen, Nervosität, verändertes Verhalten, aggressives Verhalten, Zorn, Verwirrtheit, Interesselosigkeit, geistig-seelische Störungen, Stimmungsänderungen, ungewöhnliche Träume, Drang zur Selbstverletzung, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, mangelndes Interesse an Sex oder Unfähigkeit, diesen auszuüben, Drehschwindel (Vertigo),
- verschwommenes Sehen oder Sehstörungen, Reizung am Auge, Augenschmerzen oder -infektion, trockene oder tränende Augen, Veränderungen des Hörvermögens oder der Stimme, Ohrenklingeln,

- Infektion am Ohr, Ohrenschmerzen, Fieberbläschen (Herpes simplex), Veränderung des Geschmackssinns, Verlust des Geschmackssinns, Zahnfleischbluten oder wunde Stellen im Mund, Brennen auf der Zunge, wunde Zunge, Zahnfleischentzündung, Zahnprobleme, Migräne, Atemwegsinfektionen, Nebenhöhlenentzündung, Nasenbluten, trockener Husten, schnelles oder erschwertes Atmen, verstopfte oder laufende Nase, Durst, Zahnerkrankung,
- Herzgeräusche (ungewöhnliche Herztöne), Schmerzen oder Beschwerden im Brustkorb, Ohnmacht-artiges Gefühl, Unwohlsein, Hitzewallungen, verstärktes Schwitzen, Hitzeunverträglichkeit und starkes Schwitzen, niedriger oder hoher Blutdruck, Herzklopfen, rascher Herzschlag,
 - Völlegefühl, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen (Flatulenz), gesteigerter Appetit, Reizdarm, Reizung der Prostata, Gelbsucht (Ikterus), weicher Stuhl, rechtsseitige Seitenschmerzen im Rippenbereich, Lebervergrößerung, Magenverstimmung, erhöhter Harndrang, gesteigerte Harnmenge, Harnwegsinfektion, veränderter Harn,
 - erschwerte, unregelmäßige oder ausbleibende Monatsblutungen, ungewöhnlich starke und lang anhaltende Monatsblutungen, schmerzhafte Monatsblutungen, Störungen der Eierstöcke oder der Vagina, Schmerzen in der Brustdrüse, Erektionsprobleme,
 - ungewöhnliche Haarstruktur, Akne, Arthritis, Bluterguss, Ekzem (entzündete, gerötete, juckende und trockene Haut mit möglichen nässenden Hautveränderungen), Nesselausschlag, erhöhte oder verminderte Berührungsempfindlichkeit, Nagelerkrankung, Muskelkrämpfe, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Schmerzen in den Gliedmaßen, Gelenkschmerzen, zitternde Hände, Schuppenflechte (Psoriasis), geschwollene Hände und Knöchel, Sonnenlichtempfindlichkeit, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, Hautrötung oder Hautveränderung, geschwollenes Gesicht, geschwollene Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Muskelsteifigkeit, Tumor (nicht näher bezeichnet), unsteter Gang, Flüssigkeitsstörung.

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

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

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

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

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

- Selbstmord,
- Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult).

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

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

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

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

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

- Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen (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, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelzittern, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

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

- Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen; was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann),
- 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, Gliederschmerzen, Nagelerkrankung, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Blässe, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, zitternde Hände, Hautrötung oder Hautveränderungen, Pigmentstörung der Haut, erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Hautwunde, Schwellung durch verstärkte Wassereinlagerung, geschwollene Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Zittern, Tumor (nicht näher bezeichnet).

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

- ungewöhnliches Verhalten, Störung des Gefühlslebens, Furcht, Alptraum,

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden unter der Kombinationsbehandlung dieses Arzneimittels mit einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel die folgenden Nebenwirkungen beschrieben:

- ungewöhnliche Gedanken, Halluzinationen (das Hören oder Sehen von Dingen, die nicht vorhanden sind), veränderter Geisteszustand, Orientierungslosigkeit,
- Angioödem (Anschwellen von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Hals, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann),
- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Augen, die Haut und die Membranen im 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 das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion (bei einer kombinierten antiretroviralen Therapie [cART]) sowie das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, und Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) (NRTI) erhöhen.

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebetol 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.

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebetol enthält

- Der Wirkstoff ist: Ribavirin 200 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (40 mg), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Titandioxid (E 171). Die Kapselprägung enthält Schellack, Propylenglycol (E 1520), Ammoniumhydroxid, Farbstoff (E 132).

Wie Rebetol aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist eine weiße, undurchsichtige Hartkapsel, bedruckt mit blauer Tinte.
Dieses Arzneimittel ist in verschiedenen Packungsgrößen mit 84, 112, 140 oder 168 Kapseln zum Einnehmen mit je 200 mg erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Hersteller:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen Ribavirin

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

Diese Gebrauchsinformation beinhaltet Informationen für das behandelte Kind oder den Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren oder für seine Eltern bzw. Sorgeberechtigten.

1. Was ist Rebetol und wofür wird es angewendet?

Rebetol enthält als Wirkstoff Ribavirin. Dieses Arzneimittel stoppt die Vermehrung des Hepatitis C-Virus. Rebetol darf nicht allein angewendet werden.

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

Rebetol kann bei pädiatrischen Patienten (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche) angewendet werden, die nicht vorbehandelt wurden und nicht an einer schwerwiegenden Lebererkrankung leiden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rebetol beachten?

Rebetol darf nicht eingenommen werden

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

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

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

Anmerkung: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden ...“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die Sie in Kombination mit diesem Arzneimittel einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Darüber hinaus traten folgende Nebenwirkungen bei Patienten, die Rebetol eingenommen haben, auf:
Hämolyse: Rebetol kann einen Abbau der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) verursachen, was zu Blutarmut (Anämie) führt, was wiederum die Herzfunktion beeinträchtigen oder Symptome einer Herzerkrankung verschlimmern kann.

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

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

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

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

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

- wenn Sie eine Frau **im gebärfähigen Alter** sind (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **männlich** sind und Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

- wenn Sie in der Vorgeschichte ein Problem mit dem **Herzen** hatten oder eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie eine weitere **Lebererkrankung** zusätzlich zu der Hepatitis C-Infektion haben.
- wenn Sie **Nierenprobleme** haben.
- wenn Sie mit **HIV** (Humanes-Immunschwäche-Virus) infiziert sind oder bereits andere Probleme mit Ihrem Immunsystem hatten.

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

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Einnahme von Rebetol zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- Azathioprin ist ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems. Wenn es in Kombination mit Rebetol angewendet wird, kann es Ihr Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, erhöhen.
- Arzneimittel gegen die HIV (Humanes-Immunschwäche-Virus)-Infektion – [nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs) und/oder eine kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)]:
 - Die Einnahme dieses Arzneimittels in Kombination mit einem alfa-Interferon und Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutkörperchen, 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 Rebetol-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und **Ribavirin** in Kombination mit **alfa-Interferonen** erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von **Zidovudin** und Ribavirin in Kombination mit alfa-Interferonen nicht empfohlen.
 - Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose (Ansammlung von Milchsäure im Körper) und einer Bauchspeicheldrüsenentzündung wird die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin** und **Didanosin** nicht empfohlen, und die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin** und **Stavudin** ist zu vermeiden.
 - Bei Patienten mit einer Co-Infektion und einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine cART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei dieser Untergruppe von Patienten kann das Hinzufügen eines alfa-Interferons allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch erhöhen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationsbehandlung mit diesem Arzneimittel auch den Abschnitt „Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

- wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 9 Monate nach Behandlungsende haben. Sie müssen während Ihrer Behandlung sowie für weitere 9 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden.
- wenn Sie ein **Mann** sind, **üben Sie keinen Geschlechtsverkehr ohne Kondom** mit einer schwangeren Frau **aus**. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der Frau zurückbleibt.
Wenn Ihre Partnerin derzeit nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie jeden Monat während der Behandlung und bis 6 Monate nach Behandlungsende einen Schwangerschaftstest machen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Behandlung mit Rebetol und bis 6 Monate nach Behandlungsende jeweils eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt „Rebetol darf nicht eingenommen werden“).

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel beeinträchtigt nicht Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können auch andere Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Deshalb dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie durch diese Behandlung müde, schläfrig oder verwirrt werden.

Rebetol enthält Benzylalkohol (E 1519)

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Benzylalkohol in jedem ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da große Mengen Benzylalkohol sich in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

Rebetol enthält Propylenglycol (E 1520)

Dieses Arzneimittel enthält 100,3 mg Propylenglycol in jedem ml.

Rebetol enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 23,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) in jeder Tagesdosis. Dies entspricht 1,19 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Rebetol enthält Natriumbenzoat (E 211)

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat in jedem ml.

Rebetol enthält Sorbitol (E 420)

Dieses Arzneimittel enthält 142 mg Sorbitol in jedem ml. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) - eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann - festgestellt wurde.

Rebetol enthält Sucrose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter **einer Zuckerunverträglichkeit** leiden. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

3. Wie ist Rebetol einzunehmen?

Allgemeine Informationen zur Einnahme dieses Arzneimittels:

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

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

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Rebetol Lösung zum Einnehmen - Übliche Dosierung bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Anwendung mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b		
Körpergewicht des Patienten in kg	Messen Sie diese Dosis ab und geben Sie diese Dosis dem Kind	
	Dosis morgens	Dosis abends
10-12	2 ml	2 ml
13-14	3 ml	2 ml
15-17	3 ml	3 ml
18-20	4 ml	3 ml
21-22	4 ml	4 ml
23-25	5 ml	4 ml
26-28	5 ml	5 ml
29-31	6 ml	5 ml
32-33	6 ml	6 ml
34-36	7 ml	6 ml
37-39	7 ml	7 ml
40-41	8 ml	7 ml
42-44	8 ml	8 ml
45-47	9 ml	8 ml

1. Abmessen:

Sie können die Dosis mit der beiliegenden Mund-Dosierspritze, wie unten gezeigt, abmessen.

Die Mund-Dosierspritze aus Plastik besteht aus zwei Teilen, einem undurchsichtigen Zylinder und einem weißen Kolbenstab, der in den Zylinder passt.

Der Kolben ist gekennzeichnet mit 0,5 ml-Markierungen, angefangen von 1,5 ml (am oberen Ende des Kolbens) bis hin zu 10 ml.



A: Tauchen Sie die zusammengesetzte Dosierspritze in die Flasche mit Rebetol Lösung ein.



B. Ziehen Sie den Kolben heraus und halten Sie währenddessen die Spitze in die Flüssigkeit. Während die Flüssigkeit die Spritze füllt, sehen Sie die Zahlen auf dem Stempel ansteigen, wie 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, etc.

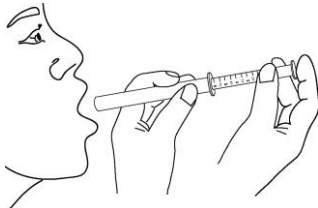
Anmerkung: Ihr Arzt könnte die Dosis anhand der letzten Testergebnisse angepasst haben.

C. Ziehen Sie den Kolben heraus, bis Sie die entsprechende Milliliter-Markierung für die Dosis, die Sie abmessen wollen, lesen können.

D. Nehmen Sie die Mund-Dosierspritze aus der Flasche und kontrollieren Sie, ob die richtige Menge in der Spritze aufgezogen wurde. Sollten Sie zuviel oder zu wenig aufgezogen haben, wiederholen Sie den Vorgang erneut, bis Sie die richtige Menge haben.

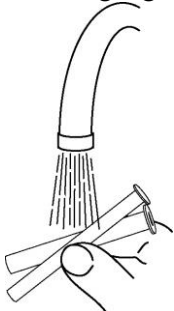
Achten Sie darauf, dass die Mund-Dosierspritze nicht mit Ihrem Mundraum in Berührung kommt. Führen Sie die Spritze an Ihren Mund und geben Sie die Dosis in Ihren Mund (bzw. in den Mund des Patienten, den Sie betreuen), indem Sie auf den Stempel drücken. Schlucken Sie diese Dosis.

2. Einnahme:



Falls die Dosierspritze mit Ihrem Mundraum in Berührung gekommen ist, spülen Sie die Spritze mit Wasser ab, bevor Sie sie wieder in die Flasche einführen. Die Spritze sollte nach jeder Anwendung mit Wasser gespült werden, um ein Verkleben der Teile zu verhindern.

3. Reinigung:



4. Einnahmeschema:

Nehmen Sie (bzw. verabreichen Sie) die verschriebene Dosis morgens und abends zusammen mit einer Mahlzeit ein.

Anmerkung: Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C-Virusinfektion angewendet. Zur vollständigen Information lesen Sie den Abschnitt „Wie ist ...anzuwenden?“ in der Packungsbeilage der anderen Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebetol eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Rebetol vergessen haben

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die Nebenwirkungen in diesem Abschnitt wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Ribavirin in Kombination mit Interferon-haltigen Arzneimitteln angewendet wurde.

Lesen Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel, die zusammen mit Ribavirin angewendet werden, um sich über deren Nebenwirkungen zu informieren.

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

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

Kinder und Jugendliche

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Kombination dieses Arzneimittels mit einem Interferon alfa-2b-Arzneimittel bei **Kindern und Jugendlichen** berichtet:

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

- Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen (was zu Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwindel führen kann), Abnahme der Zahl 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, Juckreiz, Muskelschmerzen, Muskelziehen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschlag.

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

- Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung zuständigen Zellen (Blutplättchen; was zu einer erhöhten Neigung zu Blutergüssen und Spontanblutungen führen kann),
- 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, Gliederschmerzen, Nagelerkrankung, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Blässe, Ausschlag mit erhabenen fleckigen Hautveränderungen, zitternde Hände, Hautrötung oder Hautveränderungen, Pigmentstörung der Haut, erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, Hautwunde, Schwellung durch verstärkte Wassereinlagerung, geschwollene Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Zittern, Tumor (nicht näher bezeichnet).

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

- ungewöhnliches Verhalten, Störung des Gefühlslebens, Furcht, Alptraum,
- Blutungen der Bindehaut (der schleimhautähnlichen Haut auf der Innenfläche der Augenlider), verschwommenes Sehen, Benommenheit, Lichtunverträglichkeit, juckende Augen, Gesichtsschmerzen,
- 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.

Erwachsene

Bei Anwendung von Rebetol mit direkt wirkenden Virustatika:

Bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C (auch *direkt wirkende Virustatika* genannt) in klinischen Studien mit Erwachsenen waren die mit diesem Arzneimittel am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Anämie (verringerte Anzahl von roten Blutkörperchen), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Ermüdung, Schlaflosigkeit (Schlafstörungen), Husten, Kurzatmigkeit, Juckreiz und Hautausschlag.

Zusätzlich traten folgende Nebenwirkungen häufig unter der Kombination mit diesem Arzneimittel und einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel **bei Erwachsenen, aber nicht bei Kindern** auf:

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

- Abnahme der Zahl bestimmter weißer Blutkörperchen, genannt Leukozyten, die helfen, bestimmte Infektionen zu bekämpfen, erhöhter Blutzucker, niedriger Calciumspiegel im Blut,

- Erinnerungsverlust, Weinen, Zahnfleischbluten, Ohnmachtsgefühl, Zorn, vermindertes Erinnerungsvermögen, geistige Probleme,
- Herzgeräusche (ungewöhnliche Herztöne), erschwertes Atmen, niedriger oder hoher Blutdruck,
- verschwommenes Sehen, Hörstörungen, Ohrenklingeln, Ohrenschmerzen, Blähungen, Brennen auf der Zunge, Geschmacksveränderung, Geschmacksverlust, Mundtrockenheit, Migräne, trockener Husten, Durst,
- abnormaler Urin, gesteigerte Harnmenge,
- Reizdarm, Reizung der Prostata-drüse, Blähungen (Flatulenz),
- Gelbsucht (gelbliche Haut),
- Probleme an den Eierstöcken, Schmerzen in der Brustdrüse, mangelndes Interesse am Sex oder sexuelles Unvermögen, Erektionsprobleme
- abnormale Haarstruktur, Arthritis, Schuppenflechte, Muskelkrampf, geschwollene oder angeschwollene Hände und Knöchel, geschwollenes Gesicht, Gangunsicherheit, Flüssigkeitsstörung.

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

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

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

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

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

- Selbstmord,
- Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult).

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

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

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 Kombinationsbehandlung dieses Arzneimittels mit einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel die folgenden Nebenwirkungen beschrieben:

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

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

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebetol aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Nach dem ersten Öffnen kann Rebetol Lösung zum Einnehmen 1 Monat lang verwendet werden.

Nicht über 30 °C lagern.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebetol enthält

- Der Wirkstoff ist: Ribavirin 40 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumbenzoat (E 211), Glycerol, Sucrose, Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend) (E 420), Propylenglycol (E 1520), gereinigtes Wasser, natürliche und künstliche Bubble-Gum-Aromen, die Benzylalkohol (E 1519) und Propylenglycol enthalten.

Wie Rebetol aussieht und Inhalt der Packung

Diese Lösung ist abgepackt in einer 118 ml großen braunen Glasflasche mit einem Inhalt von 100 ml Lösung zum Einnehmen.

Eine 10 ml Mund-Dosierspritze wird mitgeliefert, um die Dosis zu bemessen.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Hersteller:

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Frankreich

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen