

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin BioPartners 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ribavirin BioPartners Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Runde, weiße, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Naïve Patienten

Erwachsene: Ribavirin BioPartners ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C aller Typen mit Ausnahme von Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und bei denen die virale Ribonukleinsäure HCV-RNA nachweisbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche: Ribavirin BioPartners ist, in Kombination mit Interferon alfa-2b, zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C aller Typen mit Ausnahme von Genotyp 1 vorgesehen, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung versagt hat

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

Bitte lesen Sie für spezielle Informationen zur Verordnung des jeweiligen Präparats auch die Fachinformationen (SPC) von Interferon alfa-2b.

Zu verabreichende Dosierung

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

Erwachsene:

Die Dosierung von Ribavirin BioPartners basiert auf dem Gewicht des Patienten (**Tabelle 1**). Ribavirin BioPartners muss in Kombination mit Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl der Kombinations-Dosierungsschemata hängt von der Charakteristik des Patienten ab. Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 Dosierung von Ribavirin BioPartners basierend auf dem Körpergewicht		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin BioPartners-Dosis	Anzahl der 200 mg Filmtabletten
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1.000 mg	5 ^b
81 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 3 abends

c: 3 morgens, 3 abends

d: 3 morgens, 4 abends

Ribavirin BioPartners Filmtabletten in Kombination mit Interferon alfa-2b:

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

Dauer der Behandlung – Naive Patienten

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

Dauer der Behandlung – Re-Therapie

- **Genotyp 1:** Die Behandlung sollte für weitere sechs Monate (d.h. Gesamtdauer 1 Jahr) bei Patienten fortgesetzt werden, die einen negativen HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung zeigen.
- **Genotyp Non-1:** Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche:

Hinweis: Für Patienten, die < 47 kg wiegen oder keine Tabletten schlucken können, steht Ribavirin Lösung zum Einnehmen zur Verfügung und sollte gegebenenfalls angewendet werden.

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

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

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

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

^a 1 morgens, 2 abends

^b 2 morgens, 2 abends

Dauer der Behandlung von Kindern und Jugendlichen

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

Dosierungsänderung für alle Patienten

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

Tabelle 3 Richtlinien für die Dosisänderung auf Grundlage von Laborparametern			
Laborwerte	Nur die tägliche Ribavirin-BioPartners-Dosis reduzieren, wenn:	Nur die Dosis von Interferon alfa-2b reduzieren, wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie wenn die Untersuchung den folgenden Wert ergibt:**
Hämoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt 4.4)	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrophile	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$

Thrombozyten	-	< 50 x 10 ⁹ /l (Erwachsene) < 70 x 10 ⁹ /l (Kinder und Jugendliche)	< 25 x 10 ⁹ /l (Erwachsene) < 50 x 10 ⁹ /l (Kinder und Jugendliche)
Direktes Bilirubin	-	-	2,5 x ONG*
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (Erwachsene) > 5 mg/dl (über> 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden)
Kreatinin-Serumspiegel	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Ribavirin BioPartners absetzen, wenn CrCl < 50 ml/Minute
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* oder 2 x Ausgangswert und < 10 x ONG*

* Obere Normgrenze

** Für Dosisänderungen und ein Absetzen der Behandlung die SPC für Interferon alfa-2b konsultieren.

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Dosisreduktion von Ribavirin BioPartners 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Dosisreduktion von Ribavirin BioPartners um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Dosis von Ribavirin BioPartners auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Tablette am Morgen und zwei 200-mg-Tabletten am Abend.
Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin BioPartners und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Ribavirin BioPartners auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

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

Besondere Behandlungsgruppen

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen: Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund einer offensichtlichen Verminderung der Kreatininclearance verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Ribavirin zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatininclearance <50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf > 2,0 mg/dl steigt (**Tabelle 3**), müssen Ribavirin BioPartners und Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Ribavirin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion oder dekompensierter Zirrhose ist die Anwendung von Ribavirin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung in der Geriatrie (≥ 65 Jahre): Anscheinend gibt es keine signifikante, altersbedingte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ribavirin. Trotzdem muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit Ribavirin untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Mit Ribavirin BioPartners darf solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schweren, stark schwächenden Erkrankungen.
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatininclearance < 50 ml/Minute und/oder dialysepflichtigen Patienten.
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B oder C) oder dekompensierte Leberzirrhose.
- Hämoglobinopathien (z.B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).
- Die Therapie mit Peginterferon alfa-2b ist bei HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6 kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche:

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

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b:

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während einer Ribavirin-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Interferon alfa-2b behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet, wie Mordgedanken), bipolare Störung, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alpha-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser

unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

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

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

Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beachtliche Wachstumshemmung (Abnahme > 15 Perzentilen in der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder hin, obwohl deren Behandlung bereits mehr als 5 Jahre zurück liegt.

Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern

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

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

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

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

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

Hämolyse: Bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und bei 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Augenveränderungen: Ribavirin wird als Kombinationstherapie mit alpha Interferonen angewendet. Von Retinopathie, einschließlich retinaler Hämorrhagien, Retina-Exsudaten, Papillenödem, optischer Neuropathie und retinalem Arterien- oder Venenverschluss, die in einem Verlust des Sehvermögens resultieren kann, wurde in der Kombinationstherapie mit alpha Interferonen selten berichtet. Alle Patienten sollten bei Therapiebeginn einer Augenuntersuchung unterzogen werden. Jeder Patient, der über eine Verminderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, ist einer sofortigen und vollständigen Augenuntersuchung zu unterziehen.

Patienten mit vorbestehenden ophthalmologischen Erkrankungen (z.B. diabetischer oder hypertensiver Retinopathie) sollten während der Kombinationstherapie mit alpha Interferonen periodischen ophthalmologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei Patienten mit Neuentwicklung oder Verschlechterung ophthalmologischer Erkrankungen ist die Kombinationstherapie mit alpha Interferonen abubrechen.

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

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

Die Schilddrüse betreffende zusätzliche Kontrollen speziell bei Kindern und Jugendlichen:

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

HCV/HIV Co-Infektion:

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose:

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

Insbesondere:

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

Hepatische Dekompensation bei HCV/HIV co-infizierten Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose:

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, sind unter Umständen einem erhöhten Risiko für hepatische Dekompensation und Tod ausgesetzt. Die zusätzliche Therapie mit alfa-Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann dieses Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen. Andere Faktoren bei co-infizierten Patienten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdekompensation in Zusammenhang stehen können, sind eine Behandlung mit Didanosin und erhöhte Bilirubin-Serumkonzentrationen.

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind insbesondere hinsichtlich ihrer Leberfunktion streng zu überwachen. Bei Entwicklung einer Leberdekompensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

Hämatologische Auffälligkeiten bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

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

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

Patienten mit niedrigen CD4-Werten:

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

Bitte beachten Sie die entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung angewendet werden, um die für jedes Produkt spezifischen

Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin BioPartners und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ribavirin, welches einen inhibitorischen Effekt auf die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase hat, kann mit dem Metabolismus von Azathioprin interferieren und möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen, die mit der Myelotoxizität bei Patienten, die mit Azathioprin behandelt worden waren, in Zusammenhang gebracht wurde. Die Anwendung von pegylierten alfa-Interferonen und Ribavirin zusammen mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, bei denen der Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Ribavirin und Azathioprin das potentielle Risiko rechtfertigt, wird während der gleichzeitigen Anwendung mit Azathioprin eine enge hämatologische Überwachung empfohlen, um Anzeichen einer Myelotoxizität zu erkennen. Im Falle des Auftretens einer Myelotoxizität sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Über die Verschlechterung einer Anämie aufgrund von Ribavirin wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird aufgrund eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte ein Betracht gezogen werden, Zidovudin, falls es Bestandteil des antiretroviralen Behandlungsregimes (ART) ist, auszutauschen, sofern dieses bereits aufgenommen wurde. Dies wäre insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Ribavirin BioPartners ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Präklinische Daten:

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

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

Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßige monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von vier Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das außerordentliche teratogene Risiko von Ribavirin für den Fetus aufgeklärt werden.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene:

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

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

Die in **Tabelle 4** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen 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 wird, von denen aber auch im Kontext der Hepatitis C Therapie (in Kombination mit Ribavirin) berichtet wurde, ist als Referenz in **Tabelle 4** ebenfalls aufgeführt. Die einer Interferon-Monotherapie zugeschriebenen Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Peginterferon alfa-2b und Interferon alfa-2b. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Ribavirin mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuauftreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, 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:	Sehstörung, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizungen 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
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	<u>Bei Frauen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhoe, Schmerzen in der Brustdrüse, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Männern:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erschöpfung, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit

Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Selten:	Nekrose am Injektionsort
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

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

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

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

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

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

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

Mitochondriale Toxizität:

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

Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

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

(8/194) der Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm³ beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

Abnahme der CD4-Lymphozyten:

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

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

Kinder und Jugendliche:

In Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme der Körpergewichtsperzentile noch 3 Perzentilen bzw. der Körpergrößenperzentile noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). Basierend auf Daten aus einer Zwischenauswertung der Langzeitnachbeobachtung zu dieser Studie war bei 22 % der Kinder (16/74) die Körpergrößenperzentile um > 15 Perzentilen reduziert. Von diesen Kindern zeigten 3 (4 %) eine Reduktion um > 30 Perzentilen, und dies trotz der Tatsache, dass der Behandlungsabschluss schon mehr als 1 Jahr zurücklag. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

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

In Kombination mit Interferon alfa-2b

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, die mit einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Während einer bis zu 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin wird eine Wachstumshemmung beobachtet. Es ist unklar, ob diese Wachstumshemmung reversibel ist. 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 Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 5** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen, in denen Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b.	
Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, 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, Schläfrigkeit, 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:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Hauttrockenheit an der Injektionsstelle, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht, Induration an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: direkt wirkende Virustatika, Nukleoside und Nukleotide exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AB04

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

Klinische Studien mit Ribavirin bei Erwachsenen:

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

Naive Patienten

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

In den klinischen Studien C95-132 und I95-143 erwies sich die Kombinationstherapie bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate.

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

- Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche über 11 Monate) (n = 514).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) (n = 505).

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

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

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

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

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

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

HCV/HIV co-infizierte Patienten:

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 7** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800 mg/Tag) plus Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) plus Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) oder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) plus Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen therapiert und 6 Monate nachbeobachtet wurden.

Tabelle 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten		
	Studie 1¹	Studie 2²

	Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche)	Ribavirin (800 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. TIW)	p- Wert ^a	Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) ^d + Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 ^c µg/Woche)	Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) ^d + Interferon alfa-2b (3 Mio. I.E. TIW)	p-Wert ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

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

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

Histologisches Ansprechen

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

Re-Therapie von Relapsen unter Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Interferon alfa-2b

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene

Zwei große Langzeit-Follow-Up-Studien schlossen 1.071 Patienten bzw. 567 Patienten ein, die in vorhergehenden Studien mit nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) bzw. mit pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studien war, die Dauerhaftigkeit des virologischen 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 12 von 492 Patienten bzw. nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen einen Rückfall.

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

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

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

Klinische Studien mit Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen:

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Ribavirin zuzüglich 3 Mio I.E./m² Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die dauerhaften virologischen Ansprechenraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

Tabelle 8 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Ribavirin 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche
Gesamtes Ansprechen ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

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

Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere $T_{\max}=1,5$ Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminierungsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Eliminierung 79 Stunden). Ribavirin wird umfassend resorbiert, wobei ca. 10 % einer radioaktiv markierten Dosis mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt jedoch ca. 45-65 %. Dies scheint auf einen First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein. Das Verhältnis zwischen der Dosis und AUC_{tf} nach Einzeldosen von 200-1.200 mg Ribavirin ist linear. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5.000 l. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

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.

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

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.

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

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

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

Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{tf} und $C_{\max}$ erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatininclearance > 90 ml/Minute). Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.

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

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 scheinen aufgrund der erheblichen Restvariabilität, die bei diesem Modell außer Acht gelassen wurde, von begrenzter klinischer Bedeutung zu sein.

Kinder und Jugendliche:

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Ribavirin und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 9** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin: Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.

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

wurden keine Auswirkungen durch Ribavirin beobachtet. Die bei den juvenilen Ratten erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter den Plasmakonzentrationen, die beim Menschen bei therapeutischen Dosen erreicht werden.

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Filmtabletten:

Mikrokristalline Cellulose,
Povidon K 25,
Crospovidon,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.
Überzug:
Hypromellose (E464),
Titandioxid (E171),
Macrogol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin BioPartners Filmtabletten sind in Blistern, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyvinylidenchlorid (PVdC)-Aluminiumblisterpackungen, abgepackt.

Packungen mit 84, 112, 140 und 168 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/626/001	84 Filmtabletten
EU/1/10/626/002	112 Filmtabletten
EU/1/10/626/003	140 Filmtabletten
EU/1/10/626/004	168 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. April 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

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

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System wie in Version 5 vom 27. April 2009, beschrieben und in Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Nicht zutreffend. Der Antrag bezieht sich auf ein Referenzprodukt, für das keine Sicherheitsvorkehrungen zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig machen.

PSURs

Das PSUR Einreichschema soll dem PSUR Einreichschema des Referenz-Arzneimittels folgen.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Schachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin BioPartners 200 mg Filmtabletten

2. WIRKSTOFF

Jede Ribavirin BioPartners Tablette enthält 200 mg Ribavirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
112 Filmtabletten
140 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/626/001 (84 Filmtabletten)
EU/1/10/626/002 (112 Filmtabletten)
EU/1/10/626/003 (140 Filmtabletten)
EU/1/10/626/004 (168 Filmtabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Ribavirin BioPartners

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterfolie****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Biopartners GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Ribavirin BioPartners 200 mg Filmtabletten Ribavirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Ribavirin BioPartners und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Ribavirin BioPartners beachten?
3. Wie ist Ribavirin BioPartners einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ribavirin BioPartners aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RIBAVIRIN BIOPARTNERS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ribavirin BioPartners enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Ribavirin. Ribavirin BioPartners stoppt die Vermehrung vieler Virus-Typen, einschließlich die des Hepatitis-C-Virus. Ribavirin BioPartners darf nicht ohne Interferon alfa-2b angewendet werden, d. h. Ribavirin BioPartners darf nicht allein angewendet werden.

Patienten ohne Vorbehandlung:

Ribavirin BioPartners wird in Kombination mit Interferon alfa-2b angewendet zur Behandlung von Patienten ab 3 Jahren, bei denen eine chronische Hepatitis-C-Infektion (HCV-Infektion) vorliegt, mit Ausnahme von Genotyp 1. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg ist eine Lösung als Darreichungsform verfügbar.

Erwachsene Patienten mit Vorbehandlung:

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

Es liegen keine Informationen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Ribavirin bei kombinierter Anwendung mit anderen Formen von Interferon (d. h. nicht alfa-2b) vor.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON RIBAVIRIN BIOPARTNERS BEACHTEN?

Ribavirin BioPartners ist für die Anwendung bei Patienten unter 3 Jahren nicht empfohlen.

Ribavirin BioPartners darf nicht eingenommen werden

Ribavirin BioPartners **darf nicht eingenommen werden**, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie bzw. auf Ihr von Ihnen betreutes Kind zutrifft. **Informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Ribavirin oder einen der sonstigen Bestandteile von Ribavirin BioPartners sind (weitere Informationen siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie einen ernsten Gesundheitszustand haben, der Sie sehr schwächt, z. B. eine schwere Nierenerkrankung.
- wenn Sie stillen.
- wenn Sie schon einmal an einer schweren Herzerkrankung gelitten haben oder während der letzten 6 Monate Probleme mit dem Herzen hatten.
- wenn Sie schon einmal ein schwerwiegendes Leberproblem gehabt haben, ausgenommen chronische Hepatitis C.
- wenn Sie eine Störung des Blutbildes gehabt haben, wie beispielsweise eine Anämie (Blutarmut), Thalassämie, Sichelzellanämie.
- wenn Sie eine Autoimmunhepatitis haben oder gehabt haben oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken (dieses schützt Sie gegen Infektionen und einige andere Erkrankungen)

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

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie in der Vergangenheit an irgendeiner anderen schweren Erkrankung gelitten haben.

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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Ribavirin BioPartners ist erforderlich

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

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von weniger als 47 kg:
Die Anwendung von Ribavirin BioPartners Tabletten wird nicht empfohlen.

Sie müssen **Ihren Arzt informieren**, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie bzw. auf Ihr von Ihnen betreutes Kind zutrifft:

- Erwachsene: wenn bei Ihnen schwere **nervliche Beeinträchtigungen oder geistige oder seelische Störungen**, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit auftreten oder aufgetreten sind oder Sie **Selbstmordgedanken** hatten oder einen **Selbstmordversuch** hatten oder **aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch** (z.B. Alkohol oder Drogen) bekannt ist. .
- wenn Sie jemals **Depressionen** hatten oder Symptome, die mit einer Depression in Zusammenhang stehen (z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit etc.) während der Behandlung mit Ribavirin entwickeln.
- 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 früher einmal eine schwerwiegende **Herzstörung** hatten oder eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie älter als **65 Jahre** alt sind oder **Probleme mit den Nieren** haben.
- wenn Sie irgendeine **schwerwiegende Erkrankung** haben oder in der Vergangenheit hatten.
- wenn Sie **Probleme mit der Schilddrüse** haben.

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

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

Erinnerung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Kombinationstherapie auch den Abschnitt „Besondere Vorsicht ist erforderlich...“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Bei Einnahme von Ribavirin BioPartners mit anderen Arzneimitteln

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

- andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- Azathioprin in Kombination mit Ribavirin und pegylierten alfa-Interferonen erhalten und daher möglicherweise ein erhöhtes Risiko, eine schwere Bluterkrankung zu entwickeln, haben.
- sowohl mit dem **Humanen Immundefizienzvirus** (HIV-positiv) als auch mit dem **Hepatitis-C-Virus** (HCV) infiziert sind und Medikamente gegen die HIV-Infektion – [wie nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs) und/oder eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)] anwenden:
 - Die Einnahme von Ribavirin BioPartners in Kombination mit einem alfa-Interferon und Medikamenten gegen die HIV-Infektion kann das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutzellen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutzellen, die Infektionen bekämpfen, und Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) erhöhen.
 - Bei **Zidovudin** oder **Stavudin** ist es nicht sicher, ob Ribavirin BioPartners die Wirkung dieser Arzneimittel verändert. Aus diesem Grund wird Ihr Blut regelmäßig untersucht, um sicher zu sein, dass die HIV-Infektion sich nicht verschlechtert. Wenn sie sich verschlechtert, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Ribavirin-BioPartners-Behandlung geändert werden muss oder nicht. Darüber hinaus können Patienten, die **Zidovudin** und **Ribavirin** in Kombination mit **alfa-Interferonen** erhalten, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Zidovudin und Ribavirin in Kombination mit alfa-Interferonen nicht empfohlen.
 - Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose (Ansammlung von Milchsäure im Körper) und einer Bauchspeicheldrüsenentzündung wird die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin und Didanosin** nicht empfohlen, und die gleichzeitige Anwendung von **Ribavirin und Stavudin** ist zu vermeiden.
 - Bei Patienten mit einer Co-Infektion und einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die eine HAART erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion. Bei dieser Untergruppe von Patienten kann das Hinzufügen eines alfa-Interferons allein oder in Kombination mit Ribavirin das entsprechende Risiko noch erhöhen.

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

Bei Einnahme von Ribavirin BioPartners zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Ribavirin BioPartners ist mit der Nahrung einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

- **Mädchen oder Frauen** im gebärfähigen Alter:
Sie müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und 4 Monate nach Behandlungsende haben. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden.
- **Männer:**
Üben Sie keinen Geschlechtsverkehr **ohne Kondom** mit einer schwangeren Frau aus. Dies wird die Möglichkeit verringern, dass Ribavirin im Körper der Frau zurückbleibt. Wenn Ihre Partnerin derzeit nicht schwanger, aber im gebärfähigen Alter ist, muss sie jeden Monat während der Behandlung und bis 7 Monate nach Behandlungsende einen Schwangerschaftstest machen. Sie oder Ihre Partnerin müssen während der Behandlung und bis 7 Monate nach Behandlungsende jeweils eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Dies sollte mit Ihrem Arzt besprochen werden (siehe Abschnitt „Ribavirin BioPartners darf nicht eingenommen werden“).

Wenn Sie **stillen**, dürfen Sie Ribavirin BioPartners nicht einnehmen. Vor der Einnahme von Ribavirin BioPartners ist abzustillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

3. WIE IST RIBAVIRIN BIOPARTNERS EINZUNEHMEN?

Allgemeine Informationen zu Ribavirin BioPartners:

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

Nehmen Sie Ribavirin BioPartners immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

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

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

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

- Blutuntersuchungen werden regelmäßig durchgeführt, damit Ihr Arzt weiß, ob diese Behandlung wirkt.
- Abhängig von den Ergebnissen dieser Tests kann Ihr Arzt die Anzahl der Tabletten, die Sie bzw. das von Ihnen betreute Kind einnehmen, ändern/anpassen. Er kann auch eine andere

Packungsgröße von Ribavirin BioPartners verschreiben und/oder die Behandlungsdauer für die Therapie verändern.

- Wenn Sie ein schweres Nieren- oder Leberleiden haben oder bekommen, wird diese Behandlung abgebrochen.

In der unten stehenden Tabelle ist die übliche Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten aufgeführt:

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

Ribavirin BioPartners Filmtabletten zum Einnehmen – Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts		
Körpergewicht beim Erwachsenen (kg)	Übliche Tagesdosis von Ribavirin BioPartners	Anzahl von 200 mg Tabletten
< 65	800 mg	2 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends
65 – 80	1.000 mg	2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
81 - 105	1.200 mg	3 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends
> 105	1.400 mg	3 Tabletten morgens und 4 Tabletten abends
Körpergewicht beim Kind/Jugendlichen (kg)	Übliche Tagesdosis von Ribavirin BioPartners	Anzahl von 200 mg Tabletten
47 – 49	600 mg	1 Tablette morgens und 2 Tabletten abends
50 – 65	800 mg	2 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends
> 65	<i>entsprechend der Dosierung und Anzahl von Filmtabletten bei Erwachsenen</i>	

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

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

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

Wenn Sie eine größere Menge von Ribavirin BioPartners eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sobald wie möglich Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Ribavirin BioPartners vergessen haben

Wenn Sie die Behandlung selbst anwenden oder wenn Sie ein Kind betreuen, das Ribavirin BioPartners in Kombination mit Interferon alfa-2b einnimmt, wenden Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich am selben Tag an. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bereits ein ganzer Tag vergangen ist. Nehmen Sie nicht eine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Bitte lesen Sie den Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ in der Packungsbeilage von Interferon alfa-2b.

Wie alle Arzneimittel kann Ribavirin BioPartners, angewendet in Kombination mit einem alfa-Interferon enthaltenden Arzneimittel, Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn die folgenden Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Ribavirin BioPartners und Interferon alfa-2b auftreten:

Psyche und zentrales Nervensystem:

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

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

Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):

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

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn während der Behandlung mit Ribavirin BioPartners in Kombination mit einem Interferon-alfa-Produkt eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- 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.

Bei der Bewertung von möglichen Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(bei mehr als 1 von 10 Anwendern)
Häufig	(bei 1–10 von 100 Anwendern)
Gelegentlich	(bei 1–10 von 1.000 Anwendern)
Selten	(bei 1–10 von 10.000 Anwendern)
Sehr selten	(bei weniger als 1 von 10.000 Anwendern)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

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

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

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

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

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

Drüsen (geschwollene Lymphknoten), Muskelsteifigkeit, Tumor (nicht näher bezeichnet), unsteter Gang, Flüssigkeitsstörung.

Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:

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

Selten berichtete Nebenwirkungen:

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

Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:

- Selbstmord.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- 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).

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde bei Kindern und Jugendlichen berichtet, die mit Ribavirin und Interferon alfa-2b behandelt wurden:

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:

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

Häufig berichtete Nebenwirkungen:

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

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

Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:

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

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

Ribavirin BioPartners 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), toxisch epidermale Nekrolyse (Blasenbildung und Abschälen der oberen Hautschicht).

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

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

Ribavirin Biopartners 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 eines dieser Symptome haben.

Bei **Erwachsenen mit einer HCV/HIV-Co-Infektion, die Medikamente gegen die HIV-Infektion erhalten**, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin BioPartners und Peginterferon alfa-2b das Risiko einer Verschlechterung der Leberfunktion bei einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sowie das Risiko für das Auftreten einer Laktatazidose, eines Leberversagens und einer Veränderung des Blutbilds (Abnahme der Zahl der roten Blutzellen, die Sauerstoff transportieren, bestimmter weißer Blutzellen, die Infektionen bekämpfen, und Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) (NRTI) erhöhen.

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

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

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST RIBAVIRIN BIOPARTNERS AUFZUBEWAHREN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Ribavirin BioPartners nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie dürfen Ribavirin BioPartners nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: Veränderung im Aussehen der Tabletten.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Ribavirin BioPartners enthält

Der **Wirkstoff** ist: **Ribavirin**.

Eine Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.
- Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol, Titandioxid.

Wie Ribavirin BioPartners aussieht und Inhalt der Packung

Ribavirin BioPartners ist eine runde, weiße, Filmtablette, die auf der Ober- und Unterseite gerundet ist.

Ribavirin BioPartners steht in verschiedenen Packungsgrößen zur Verfügung, die 84, 112, 140 oder 168 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Deutschland

Tel.: +49 (0)7121 948 7756

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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