

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin Sandoz 200 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Runde, weiße Tablette mit der Prägung „SZ/395“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribavirin Sandoz wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von chronischer Hepatitis C (CHC) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat. Beachten Sie auch die Fachinformation der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz zur Behandlung von Hepatitis C angewendet wird.

Art der Anwendung

Ribavirin Sandoz Filmtabletten werden in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen. Wegen des teratogenen Potentials von Ribavirin dürfen die Tabletten nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

Dosierung

Zu verabreichende Dosis

Die Dosis von Ribavirin Sandoz hängt ab vom Körpergewicht des Patienten, vom Genotyp des Virus und dem Arzneimittel, welches in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet wird (siehe Tabelle 1).

Ribavirin Sandoz Filmtabletten sind täglich (morgen und abends) aufgeteilt auf zwei Dosen oral mit der Nahrung einzunehmen.

Tabelle 1 Ribavirin Sandoz Dosierungsempfehlung je nach dem in Kombination verwendeten Arzneimittel

Arzneimittel, das in Kombination verwendet wird	Tägliche Ribavirin Sandoz Dosis	Anzahl an 200-mg-Tabletten
---	---------------------------------	----------------------------

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA)	< 75 kg = 1.000 mg => 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
PegIFN alfa-2a <i>mit DAA</i>	< 75 kg = 1.000 mg => 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
PegIFN alfa-2a <i>ohne DAA</i>	Genotyp 2/3 nicht vorbehandelt Genotyp 2/3/4 mit HIV- Koinfektion 800 mg	4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends)
	Genotyp 1/4 Genotyp 2/3 vorbehandelt Genotyp 1 HIV-Koinfektion < 75 kg = 1.000 mg => 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
IFN alfa-2a <i>ohne DAA</i>	< 75 kg = 1.000 mg => 75 kg = 1.200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
PegIFN alfa-2b <i>mit oder ohne DAA</i>	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends)
	65 kg - 80 kg = 1.000 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends)
	81 kg – 105 kg = 1.200 mg	6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)
	> 105 kg = 1.400 mg	7 x 200 mg (3 morgens, 4 abends)

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer ist abhängig von den Arzneimitteln, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet werden und kann zudem von verschiedenen Eigenschaften der Patienten oder des Virus abhängen, einschließlich Genotyp, Koinfektionen, Vorgeschichte der Behandlung und Ansprechen auf die Behandlung. Beachten Sie auch die Fachinformation des Arzneimittels, das in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet wird.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Eine Anpassung der Ribavirin Sandoz Dosis ist abhängig von den Arzneimitteln, mit denen Ribavirin Sandoz kombiniert wird. Tritt bei einem Patienten eine schwere Nebenwirkung auf, die möglicherweise in Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte die Ribavirin Dosis angepasst oder gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder an Schwere abnimmt. Tabelle 2 enthält Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Absetzen von Ribavirin Sandoz auf Grundlage der Hämoglobinkonzentrationen und der Herzfunktion des Patienten.

Tabelle 2 Richtlinien zur Dosisanpassung bei behandlungsbedingter Anämie		
Laborwerte	Reduzierung der Dosis von Ribavirin Sandoz	Absetzen von Ribavirin

	auf [1] [2], wenn:	Sandoz, wenn:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dl innerhalb eines beliebigen 4-wöchigen Zeitraums während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduktion)	< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis

[1] Bei Patienten, die eine Dosis von 1.000 mg (< 75 kg) oder 1.200 mg (> 75 kg) erhalten, sollte die Ribavirin Sandoz Dosis auf 600 mg/Tag reduziert werden (verabreicht als eine 200-mg-Tablette morgens und zwei 200-mg-Tabletten abends). Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Behandlung mit Ribavirin Sandoz mit 600 mg pro Tag wieder aufgenommen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 800 mg pro Tag erhöht werden. Die Rückkehr zu höheren Dosierungen wird jedoch nicht empfohlen.

[2] Bei Patienten, die eine Dosis von 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65 – 80 kg), 1.200 mg (81 – 105 kg) oder 1.400 mg (> 105 kg) erhalten, beträgt die erste Dosisreduzierung von Ribavirin Sandoz 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die eine Dosis von 1.400 mg erhalten; bei diesen sollte die Reduzierung 400 mg/Tag betragen). Wenn nötig liegt die zweite Dosisreduzierung von Ribavirin Sandoz bei weiteren 200 mg/Tag. Patienten, deren Dosis von Ribavirin Sandoz auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200-mg-Tablette morgens und zwei 200-mg-Tabletten abends.

Beachten Sie die Fachinformationen von Peginterferon alfa oder Interferon alfa bezüglich Dosisanpassungen und/oder dem Absetzen im Falle von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln stehen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die empfohlenen Ribavirin-Dosen (angepasst nach einem Körpergewicht von unter oder über 75 kg) haben bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen deutlichen Anstieg der Ribavirin-Plasmakonzentrationen zur Folge. Die tägliche Gesamtdosis Ribavirin sollte, wie in Tabelle 3 aufgeführt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min verringert werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kreatinin-Clearance	Ribavirin Sandoz Dosis (täglich)
30 bis 50 ml/min	abwechselnd 200 mg und 400 mg alle zwei Tage
weniger als 30 ml/min	200 mg täglich
Hämodialyse	200 mg täglich

Die Behandlung sollte mit äußerster Vorsicht begonnen (bzw. fortgesetzt, wenn sich die eingeschränkte Nierenfunktion während der Behandlung entwickelt hat) werden und über den gesamten Behandlungszeitraum sollte eine intensive Überwachung der Hämoglobin-Konzentrationen, falls erforderlich mit entsprechenden korrektiven Maßnahmen, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Treten schwere Nebenwirkungen oder Laborauffälligkeiten auf, sollte Ribavirin Sandoz gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkungen abklingen oder an Schwere verlieren. Tritt die Unverträglichkeit nach Neubeginn der Behandlung mit Ribavirin Sandoz wieder auf, so sollte die Ribavirin Sandoz Behandlung abgesetzt werden. Zu Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Die Leberfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ribavirin (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von Ribavirin Sandoz erforderlich.

Anwendung bei älteren Patienten über 65 Jahren: Es scheint keine relevante altersabhängige Wirkung auf die Pharmakokinetik von Ribavirin zu geben. Allerdings muss

wie bei jüngeren Patienten vor Verabreichung von Ribavirin Sandoz die Nierenfunktion bestimmt werden.

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren: Ribavirin Sandoz wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C. Bei Kindern und Jugendlichen (6-18 Jahre) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in Kombination mit Peginterferon alfa-2a vor. Hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin Sandoz bei Kindern ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Einzelfall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Ribavirin Sandoz ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwangere Frauen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Ribavirin Sandoz darf nicht begonnen werden, bis das Ergebnis eines unmittelbar vor Behandlungsbeginn durchgeführten negativen Schwangerschaftstests vorliegt.
- stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere vorbestehende Herzerkrankung, einschließlich einer instabilen oder nicht kontrollierten Herzkrankheit, in den vorangegangenen sechs Monaten.
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellanämie).

Beachten Sie bezüglich der Gegenanzeigen auch die jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribavirin Sandoz darf nicht als Monotherapie angewendet werden.

Kombinationstherapie von Ribavirin und (Peg-)Interferon alfa

Mehrere schwere Nebenwirkungen werden mit der Kombinationstherapie von Ribavirin und (Peg-)Interferon alfa in Zusammenhang gebracht. Dazu zählen:

- schwere psychiatrische Nebenwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (wie z.B. Depressionen, Suizidgedanken, Suizidversuche und aggressives Verhalten, etc.)
- schwere Augenerkrankungen
- dentale und periodontale Erkrankungen
- Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, die bei manchen Patienten irreversibel sein können.

Bitte beachten Sie die Fachinformationen von (Peg-)Interferon alfa bezüglich Einzelheiten zu

Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung dieser Nebenwirkungen vor der Einleitung der Therapie.

Teratogenes Risiko: Siehe Abschnitt 4.6

Vor Beginn der Behandlung mit Ribavirin muss der Arzt den Patienten/die Patientin umfassend über das teratogene Risiko von Ribavirin, die Notwendigkeit einer effektiven und kontinuierlichen Kontrazeption, die Möglichkeit des Versagens der Kontrazeption und die möglichen Konsequenzen im Falle einer Schwangerschaft während einer Behandlung mit Ribavirin aufklären. Einzelheiten zu Schwangerschaftstests entnehmen Sie bitte dem Absatz „Laboruntersuchungen“.

Karzinogenität: Ribavirin ist in einigen *In-vivo*- und *In-vitro*-Testverfahren zur Genotoxizität mutagen. Eine mögliche karzinogene Wirkung von Ribavirin ist nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 5.3).

Hämolyse und Herz-Kreislauf-System: Bei bis zu 15 % der über 48 Wochen mit Ribavirin 1.000/1.200 mg in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und bei bis zu 19 % der in Kombination mit Interferon alfa-2a behandelten Patienten wurde ein Abfall der Hämoglobin-Spiegel auf < 10 g/dl beobachtet. Unter einer 24-wöchigen Kombinationstherapie aus Ribavirin 800 mg und Peginterferon alfa-2a wiesen 3 % der Patienten einen Hämoglobin-Abfall auf < 10 g/dl auf. Das Anämie-Risiko ist bei weiblichen Patienten höher. Auch wenn Ribavirin keine direkten Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System hat, kann eine Anämie im Zusammenhang mit Ribavirin Sandoz zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder Exazerbation der Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder beidem führen. Daher muss Ribavirin Sandoz bei Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit mit Vorsicht angewendet werden. Der kardiale Status muss vor Beginn der Behandlung bestimmt und während der Behandlung klinisch überwacht werden. Bei etwaiger Verschlechterung muss die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt in der Anamnese und/oder früheren oder aktuellen Rhythmusstörungen müssen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Anomalien wird eine elektrokardiographische Überwachung vor Beginn und während der Behandlung empfohlen. Rhythmusstörungen (vorwiegend supraventrikulär) sprechen in der Regel auf eine herkömmliche Therapie an, können aber das Absetzen der Behandlung erforderlich machen.

In der Literatur ist das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach Verabreichung von Ribavirin und einem Peginterferon bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin berichtet worden. Diese Myelotoxizität war nach Absetzen der antiviralen Therapie gegen HCV und gleichzeitiger Behandlung mit Azathioprin innerhalb von 4 bis 6 Wochen reversibel und trat nach Wiederaufnahme einer der beiden Behandlungen nicht wieder auf (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen die vorherige Therapie keinen Erfolg hatte, wurde bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von hämatologischen unerwünschten Ereignissen abbrechen, nicht adäquat untersucht. Ärzte, die bei diesen Patienten eine Behandlung in Erwägung ziehen, müssen die Risiken und den Nutzen der erneuten Behandlung sorgfältig gegeneinander abwägen.

Akute Überempfindlichkeit: Bei Auftreten von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) muss die Behandlung mit Ribavirin Sandoz sofort abgebrochen und eine geeignete ärztliche Therapie eingeleitet werden. Ein vorübergehender Hautausschlag erfordert keine Unterbrechung der Behandlung.

Leberfunktion: Die Behandlung mit Ribavirin Sandoz in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollte bei Patienten, bei denen es unter der Behandlung zu einer hepatischen Dekompensation kommt, abgebrochen werden. Ebenso sollte die Behandlung bei einem progressiven und klinisch relevanten Anstieg der GPT-Konzentration trotz Dosisreduktion oder bei gleichzeitigem Anstieg des direkten Bilirubins abgebrochen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik von Ribavirin ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wegen der Reduktion der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten verändert. Daher wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Ribavirin Sandoz die Nierenfunktion zu untersuchen, vorzugsweise über eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance. Erhebliche Anstiege der Ribavirin-Plasma-Konzentrationen sind bei Patienten mit einem Serumkreatinin von > 2 mg/dl oder mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min gefunden worden. Daher werden bei diesen Patienten

Ribavirin Sandoz Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Die Hämoglobinkonzentrationen sollen während der Behandlung intensiv überwacht und wenn nötig, Korrekturmaßnahmen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Transplantation: Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a in Kombination mit Ribavirin Sandoz wurde bei Patienten nach einer Transplantation der Leber oder anderer Organe nicht untersucht. Transplantatabstoßungen der Leber und der Niere wurden im Zusammenhang mit Peginterferon alfa-2a alleine oder in Kombination mit Ribavirin Sandoz berichtet.

HIV/HCV-Koinfektion: Bitte beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen zu den antiretroviralen Arzneimitteln, die gleichzeitig mit der HCV-Therapie angewendet werden müssen, um die für die jeweiligen Präparate spezifischen Toxizitäten und mögliche überlappende Toxizitäten mit Ribavirin und anderen Arzneimitteln zu kennen und behandeln zu können. In Studie NR15961 betrug die Inzidenz einer Pankreatitis und/oder Laktazidose bei gleichzeitig mit Stavudin und Interferon behandelten Patienten mit oder ohne Ribavirin 3 % (12/398).

Patienten mit chronischer Hepatitis C und HIV-Koinfektion, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Laktazidose; periphere Neuropathie; Pankreatitis) haben.

Patienten mit Koinfektion und fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART erhalten, können außerdem ein erhöhtes Risiko für eine hepatische Dekompensation und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, wenn sie Ribavirin in Kombination mit Interferonen erhalten. Mit einer möglichen hepatischen Dekompensation verbundene Ausgangsmerkmale von Patienten mit Koinfektion und Zirrhose sind: erhöhte Bilirubin-Serumkonzentration, erniedrigter Hämoglobin-Spiegel, erhöhte alkalische Phosphatase oder erniedrigte Thrombozytenzahlen und Behandlung mit Didanosin (ddl). Daher ist bei zusätzlicher Gabe von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zu einer HAART Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung müssen koinfizierte Patienten eng auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation (einschließlich Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung, eingeschränkte hepatische Synthesefunktion; z.B. Child-Pugh-Punktwert von 7 oder größer) überwacht werden. Der Child-Pugh-Punktwert kann durch Faktoren, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen (d.h. indirekte Hyperbilirubinämie, erniedrigtes Albumin), beeinflusst werden und ist nicht unbedingt der hepatischen Dekompensation zuzuschreiben. Die Behandlung mit Ribavirin Sandoz in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollte bei Patienten mit hepatischer Dekompensation sofort abgebrochen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Sandoz und Didanosin wird wegen des Risiko für eine Mitochondrien-Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus sollte auf die gleichzeitige Verabreichung von Ribavirin Sandoz und Stavudin verzichtet werden, um das Risiko für eine überlappende Mitochondrien-Toxizität zu vermeiden.

Laboruntersuchungen: Bei allen Patienten müssen vor Beginn der Behandlung hämatologische und biochemische Standarduntersuchungen (kleines Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahlen, Elektrolyte, Glucose, Kreatinin-Serumspiegel, Leberwerte, Harnsäure) erfolgen. Als Richtlinie für akzeptable Ausgangswerte vor Beginn einer Behandlung mit Ribavirin Sandoz: Hämoglobin ≥ 12 g/dl (Frauen); ≥ 13 g/dl (Männer)

Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion und CD4-Zellzahlen unter 200 Zellen/ μ l vor. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen Vorsicht geboten.

Laboruntersuchungen sind nach 2 und 4 Wochen und anschließend so wie klinisch angemessen durchzuführen.

Frauen im gebärfähigen Alter: Bei weiblichen Patienten müssen während der Behandlung und über 4 Monate danach monatlich routinemäßige Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen während der Behandlung und über 7 Monate danach monatlich routinemäßige Schwangerschaftstests vornehmen lassen.

Im Zuge einer Hämolyse können unter Ribavirin die Harnsäure-Konzentrationen ansteigen, weswegen prädisponierte Patienten sorgfältig auf das Auftreten einer Gicht überwacht werden müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a, Interferon alfa-2b und Antazida durchgeführt. Die Ribavirin-Konzentrationen fallen bei alleiniger Gabe von Ribavirin und gleichzeitiger Gabe mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2a vergleichbar aus.

Wegen der langen Halbwertszeit kann ein Wechselwirkungspotential über bis zu 2 Monate (5 Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Beendigung der Behandlung mit Ribavirin Sandoz bestehen bleiben.

Die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien an Lebermikrosomenpräparaten von Menschen und Ratten zeigten keinen über Cytochrom-P450-Enzyme vermittelten Ribavirin-Metabolismus. Ribavirin hat keine hemmende Wirkung auf Cytochrom-P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Leberenzyme induziert. Daher ist das Potential für Wechselwirkungen auf der Basis von P450-Enzymen minimal.

Antazida: Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin 600 mg war bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem Antazidum, das Magnesium, Aluminium und Methicon enthielt, reduziert. Die AUC_{0-12h} nahm um 14 % ab. Es ist möglich, dass die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen war. Diese Wechselwirkung wird nicht als klinisch relevant betrachtet.

Nukleosidanaloga: Es wurde gezeigt, dass Ribavirin *in vitro* die Phosphorylierung von Zidovudin und Stavudin hemmt. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt. Allerdings weisen diese *In-vitro*-Ergebnisse darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit entweder Zidovudin oder Stavudin zu einer erhöhten HIV-Virämie im Plasma führen könnte. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Ribavirin Sandoz und einer dieser beiden Substanzen behandelt werden, engmaschig die HIV-RNA-Plasmaspiegel zu überwachen. Bei einem Anstieg der HIV-RNA-Konzentrationen muss die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Sandoz mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren neu bewertet werden.

Didanosin (ddI): Die gleichzeitige Verabreichung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Didanosin mit Ribavirin ist die Exposition mit Didanosin oder seinem aktiven Metaboliten (Didesoxyadenosin-5'-Triphosphat) *in vitro* erhöht. Es gibt Berichte über tödlich verlaufende Fälle von Leberversagen sowie peripherer Neuropathie, Pankreatitis und symptomatischer Hyperlaktatämie/Laktazidose bei Anwendung von Ribavirin.

Azathioprin: Durch die inhibitorische Wirkung von Ribavirin auf die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase kann der Azathioprin-Metabolismus beeinträchtigt werden, was möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosin-Monophosphat (6-MTIMP) führen kann, die bei Patienten unter Behandlung mit Azathioprin mit einer Myelotoxizität in Verbindung gebracht wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin Sandoz und Peginterferon alfa-2a mit Azathioprin sollte vermieden werden. In Einzelfällen, wenn der Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Ribavirin Sandoz mit Azathioprin das potentielle Risiko überwiegt, sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin engmaschige hämatologische Kontrollen durchgeführt werden um Anzeichen einer Myelotoxizität zu erkennen und dann gegebenenfalls die Behandlung mit diesen Arzneimitteln zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion

Bei 47 Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion, die eine 12-wöchige pharmakokinetische Substudie abschlossen, in der die Wirkung von Ribavirin auf die intrazelluläre Phosphorylierung einiger nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Lamivudin und Zidovudin oder Stavudin) untersucht wurde, wurden keine offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet. Allerdings waren die Konfidenzintervalle wegen der hohen Variabilität relativ breit. Die Plasmaexposition mit Ribavirin schien durch die gleichzeitige Verabreichung der nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) nicht beeinflusst zu werden.

Wenn Zidovudin Teil eines HIV-Behandlungsschemas ist, wurden Exazerbationen einer Anämie durch Ribavirin beobachtet. Der genaue Mechanismus wurde jedoch noch nicht aufgeklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen eines erhöhten Anämie-Risikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist zu erwägen, Zidovudin im Rahmen einer ART-Kombinationstherapie zu ersetzen, wenn diese bereits begonnen wurde. Dies wäre bei Patienten mit bekannter Zidovudin-induzierter Anämie in der Vorgeschichte besonders wichtig.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Präklinische Daten: Bei allen Tierspezies, an denen adäquate Studien durchgeführt wurden, wurde ein signifikantes teratogenes und/oder embryozides Potential von Ribavirin beobachtet, das bei Dosen deutlich unterhalb der empfohlenen Dosis beim Menschen auftrat. Es wurden Missbildungen des Schädels, des Gaumens, der Augen, des Kiefers, der Extremitäten, des Skeletts und des Gastrointestinaltrakts beobachtet. Inzidenz und Schweregrad der teratogenen Wirkungen nahmen mit steigender Ribavirin-Dosis zu. Die Feten und Nachkommen zeigten ein vermindertes Überleben.

Weibliche Patientinnen: Ribavirin Sandoz darf von schwangeren Frauen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4). Weibliche Patienten müssen äußerst sorgfältig darauf achten, dass es nicht zu einer Schwangerschaft kommt. Die Behandlung mit Ribavirin Sandoz darf erst begonnen werden, wenn ein Bericht über einen unmittelbar vor Behandlungsbeginn durchgeführten negativen Schwangerschaftstest vorliegt. Alle Formen der Empfängnisverhütung können versagen. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine Methode zur wirksamen Empfängnisverhütung anwenden; während dieser Zeit muss routinemäßig monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach Behandlungsende muss die Patientin über das signifikante teratogene Risiko von Ribavirin für den Feten aufgeklärt werden.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen: Partnerinnen von Patienten, die Ribavirin Sandoz einnehmen, müssen äußerst sorgfältig darauf achten, nicht schwanger zu werden.

Ribavirin reichert sich intrazellulär an und wird sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden. In tierexperimentellen Studien bewirkte Ribavirin in Dosen unterhalb der klinischen Dosis Änderungen der Spermien. Es ist nicht bekannt, ob das in Spermien enthaltene Ribavirin bei der Befruchtung der Eizelle seine bekannte teratogene Wirkung ausüben wird. Männlichen Patienten oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter muss daher geraten werden, während der Behandlung mit Ribavirin Sandoz und bis 7 Monate nach Behandlungsende eine Methode zur wirksamen Empfängnisverhütung anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Männer, deren Partnerin schwanger ist, sind darüber aufzuklären, dass sie ein Kondom anwenden müssen, um die Exposition der Partnerin mit Ribavirin möglichst gering zu halten.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übergeht. Wegen des Potentials für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling muss vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

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

Ribavirin Sandoz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können Peginterferon alfa und Interferon alfa sowie andere Arzneimittel bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin Sandoz eine Wirkung haben. Beachten Sie für weitere Informationen die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ein typischer sicherheitsrelevanter Aspekt von Ribavirin ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie innerhalb der ersten Behandlungswochen. Hämolytische Anämie im Zusammenhang mit einer Ribavirin-Therapie kann zu einer Schädigung der Herzfunktion und/oder einer Verschlechterung einer vorbestehenden Herzerkrankung führen. Bei einigen Patienten wurde zudem im Zusammenhang mit Hämolyse eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und der indirekten Bilirubinwerte beobachtet (siehe unten und in Abschnitt 4.4).

Die in diesem Abschnitt aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder als Spontanmeldungen hauptsächlich bei der Anwendung von Ribavirin Sandoz in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2a berichtet.

Für Patienten, die Ribavirin Sandoz in Kombination mit Interferon alfa-2a erhalten haben, wurden im Wesentlichen dieselben unerwünschten Ereignisse gemeldet wie bei der Kombinationstherapie von Ribavirin Sandoz und Peginterferon alfa-2a.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beachten Sie auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz angewendet werden, bezüglich zusätzlicher Nebenwirkungen, die bei diesen Arzneimitteln berichtet wurden.

Chronische Hepatitis C

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

Chronische Hepatitis C bei früheren Non-Respondern

Das Sicherheitsprofil von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a war bei früheren Non-Respondern im Wesentlichen dem von nicht vorbehandelten Patienten vergleichbar. In einer klinischen Studie zu Non-Respondern auf eine vorherige Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin, in der die Patienten über 48 oder 72 Wochen behandelt wurden, betrug die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Laborwertabweichungen unter einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin in den 48-Wochen-Armen 6 % bzw. 7% und in den 72-Wochen-Armen 12 % bzw. 13 %. Ebenso war die Häufigkeit des Abbruchs einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bei Patienten mit Zirrhose oder Übergang auf eine Zirrhose in den 72-wöchigen Behandlungsarmen höher (13 % und 15 %) als in den 48-wöchigen Behandlungsarmen (6 % und 6 %). Patienten, die eine frühere Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin wegen einer hämatologischen Toxizität abgebrochen hatten, wurden von diesen Studien ausgeschlossen.

In einer anderen klinischen Studie wurden Non-Responder mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (Ishak-Score von 3 bis 6), deren Thrombozytenzahlen bei Behandlungsbeginn nur 50.000/mm³ betragen, über 48 Wochen behandelt. In den ersten 20 Studienwochen beobachtete hämatologische Laborwertabweichungen waren Anämie (bei 26 % der Patienten trat ein Hämoglobin-Spiegel < 10 g/dl auf), Neutropenie (bei 30 % trat eine absolute Neutrophilenzahl < 750/mm³ auf) und Thrombozytopenie (bei 13 % trat eine Thrombozytenzahl < 50.000/mm³ auf) (siehe Abschnitt 4.4).

Chronische Hepatitis C und Koinfektion mit dem Human Immunodeficiency Virus

Die für Peginterferon alfa-2a allein oder in Kombination mit Ribavirin beschriebenen Profile an klinischen unerwünschten Ereignissen waren bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion denen von Patienten mit HCV-Monoinfektion vergleichbar. Bei HIV-HCV-Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a erhielten, wurden bei ≥ 1 % bis ≤ 2 % der Patienten weitere Nebenwirkungen beobachtet: Hyperlaktazidämie/Laktazidose, Grippe, Pneumonie, Affektlabilität, Apathie, pharyngolaryngeale Schmerzen, Cheilitis, erworbene Lipodystrophie und Chromaturie. Die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahlen innerhalb der ersten 4 Wochen ohne Reduktion des Prozentsatzes an CD4+-Zellen verbunden. Die Abnahme der CD4+-Zellzahlen war bei Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel. Es wurde kein negativer Einfluss der Anwendung von Peginterferon alfa-2a auf die Beherrschung der HIV-Virämie während der Behandlung oder in der Nachbeobachtungszeit festgestellt. Es liegen begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit bei Patienten mit Koinfektion und CD4+-Zellzahlen < 200/µl vor (siehe Fachinformation von Peginterferon alfa-2a).

Tabelle 4 enthält die Nebenwirkungen, die bei Patienten beschrieben wurden, die Ribavirin hauptsächlich in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a erhielten.

Tabelle 4 Nebenwirkungen, über die bei Ribavirin Sandoz hauptsächlich in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a bei HCV-Patienten berichtet wurde	
---	--

Körpersystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt*
	≥ 1/10	≥ 1/100, < 1/10	≥ 1/1.000, < 1/100	≥ 1/10.000, < 1/1.000	< 1/10.000	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, orale Candidiasis, Herpes simplex	Infektionen der unteren Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Hautinfektionen	Endokarditis, Otitis externa		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Neutropenie	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie		Panzytopenie	Aplastische Anämie	Isolierte Aplasie der Erythropoese
Erkrankungen des Immunsystems			Sarkoidose, Thyroiditis	Anaphylaxie, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis	Idiopathische oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentransplantaten, Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Hyperthyreose	Diabetes			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Dehydratation			
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit	Stimmungsänderung, seelische Erkrankungen, Angst, Aggressivität, Nervosität, Abnahme der Libido	Suizidgedanken, Halluzinationen, Wut	Suizid, psychotische Erkrankungen		Manie, bipolare Störungen, Mordgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen	Gedächtnisstörungen, Synkope, Schwäche, Migräne, Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Störungen des Geschmacksempfindens, Alpträume, Somnolenz	periphere Neuropathie	Koma, Konvulsionen, Fazialisparese	zerebrale Ischämie	

Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Augenentzündung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuropathie, Papillenödem, Netzhautgefäßkrankung, Retinopathie, Hornhautulkus	Sehverlust	Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo, Ohrenschmerzen, Tinnitus	Gehörverlust			
Herzkrankungen		Tachykardie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt, kongestives Herzversagen, Angina, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Perikarditis		
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl, Hypotonie	Hypertension	Zerebrale Hämorrhagie, Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Nasopharyngitis, Sekretstauung in den Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinitis, Halsschmerzen	Giemen (Stenoseatmung)	Interstitielle Pneumonitis mit tödlichem Verlauf, Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, abdominale Schmerzen	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Geschwüre im Mundraum, Zahnfleischbluten, Glossitis, Stomatitis, Blähungen, Obstipation, Mundtrockenheit	Gastrointestinale Blutung, Cheilitis, Gingivitis	Peptisches Ulkus, Pankreatitis		Ischämische Colitis, Colitis ulcerosa, Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung	Leberinsuffizienz, Cholangitis, Fettleber		

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut	Ausschlag, vermehrtes Schwitzen, Psoriasis, Urtikaria, Ekzem, Hauterkrankung, Photosensitivitätsreaktion, Nachtschweiß			Toxische epidermale Nekrolyse, Steven-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe		Myositis		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Rigor, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung, Reizbarkeit	Brustkorbschmerz, grippeartige Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallungen, Durst				
Untersuchungen		Gewichtsabnahme				
Verletzungen und Vergiftungen				Substanzüberdosis		

*Nach der Markteinführung aufgetreten

Laborwerte: In klinischen Studien zu Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a wurde die Mehrzahl der Fälle von Laborwertveränderungen mit einer Dosisänderung behandelt (siehe Abschnitt 4.2). Unter einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin kam es bei bis zu 2 % der Patienten zu einem Anstieg der GPT-Konzentration, der zu einer Dosisänderung oder zum Absetzen der Behandlung führte.

Die dosisbegrenzende Toxizität einer Ribavirin-Therapie ist eine Hämolyse. Bei bis zu 15 % der über 48 Wochen mit Ribavirin 1.000/1.200 mg in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und bei bis zu 19 % der in Kombination mit Interferon alfa-2a behandelten Patienten wurde ein Hämoglobinabfall auf Werte < 10 g/dl beobachtet. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Ribavirin 800 mg in Kombination mit Peginterferon wiesen 3 % der Patienten einen Abfall der Hämoglobin-Konzentration auf Werte < 10 g/dl auf. In den meisten Fällen trat der Hämoglobin-Abfall früh in der Behandlungsphase auf und stabilisierte sich gleichzeitig mit einem kompensatorischen Anstieg der Retikulozyten.

Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie waren in den meisten Fällen leicht ausgeprägt (WHO-Grad 1). Laborwertänderungen vom WHO-Grad 2 wurden für Hämoglobin (4 % der Patienten), Leukozyten (24 % der Patienten) und Thrombozyten (2 % der Patienten) beschrieben. Bei 24 % (216/887) und 5 % (41/887) der über 48 Wochen mit Ribavirin 1.000/1.200 mg in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelten Patienten wurde eine mäßige (absolute Neutrophilenzahl [ANC]: 0,749-0,5 x 10⁹/l) bzw. schwere (ANC: < 0,5 x 10⁹/l) Neutropenie beobachtet.

Bei einigen mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a behandelten Patienten wurden im Zusammenhang mit einer Hämolyse Anstiege der Harnsäure und des indirekten Bilirubins beobachtet. Die Werte kehrten nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 4 Wochen auf die Ausgangswerte zurück. In seltenen Fällen (2/755) kam es zu klinischen Manifestationen (akute Gicht).

Laborwerte bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion

Die hämatologischen Toxizitäten Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie waren zwar bei HIV-HCV-Patienten häufiger, konnten aber in der Mehrzahl der Fälle durch eine Dosisänderung und die Anwendung von Wachstumsfaktoren beherrscht werden und machten selten einen vorzeitigen Behandlungsabbruch notwendig. Bei 13 % bzw. 11 % der mit Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelten Patienten wurde eine Abnahme der ANC-Konzentration auf Werte unterhalb von 500 Zellen/mm³ beobachtet. Bei 10 % bzw. 8 % der mit Peginterferon alfa-2a als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelten Patienten wurde eine Abnahme der Thrombozytenzahlen auf Werte unterhalb von 50.000/mm³ beobachtet. Eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) wurde bei 7 % und 14 % der mit Peginterferon alfa-2a als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelten Patienten beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Ribavirin-Überdosierung beschrieben. Bei Personen, die Dosen in Höhe des mehr als Vierfachen der maximal empfohlenen Dosen erhielten, wurden Hypokalzämie und Hypomagnesiämie beschrieben. Da Ribavirin ein hohes

Verteilungsvolumen besitzt, werden große Mengen Ribavirin durch Hämodialyse nur unzureichend entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase.

ATC-Code: J05AB04.

Wirkmechanismus: Ribavirin ist ein synthetisches Nukleosidanalogen, das *in vitro* eine Aktivität gegen einige RNA- und DNA-Viren zeigt. Der Mechanismus, durch den Ribavirin seine Wirkung entfaltet, ist unbekannt.

Die HCV-RNA-Konzentrationen nehmen bei Respondern mit Hepatitis C, die eine Behandlung mit 180 µg Peginterferon alfa-2a erhalten, biphasisch ab. Die erste Phase der Abnahme tritt 24 bis 36 Stunden nach der ersten Dosis Peginterferon alfa-2a ein. Bei Patienten mit anhaltendem Ansprechen folgt auf diese eine zweite Phase, die über die nächsten 4 bis 16 Wochen andauert. Ribavirin hatte bei Patienten, die mit der Kombination aus Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2a oder Interferon alfa behandelt wurden, keinen signifikanten Einfluss auf die initiale Viruskinetik über die ersten 4 bis 6 Wochen.

In mehreren klinischen Studien wurde eine Monotherapie mit oralen Ribavirin-Formulierungen als Behandlung einer chronischen Hepatitis C untersucht. Den Ergebnissen dieser Untersuchungen zufolge hatte die Ribavirin-Monotherapie keine Wirkung im Sinne einer Elimination des Hepatitis-Virus (HCV-RNA) oder Verbesserung der Leberhistologie nach 6 bis 12 Behandlungsmonaten und einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ribavirin in Kombination mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA)

Beachten Sie die Fachinformation des jeweiligen direkt wirkenden antiviralen Arzneimittels für eine vollständige Beschreibung der klinischen Daten einer solchen Kombination. In der derzeitigen Version der vorliegenden Fachinformation ist lediglich die Anwendung von Ribavirin in Kombination mit (Peg-)Interferon detailliert beschrieben.

Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a

Vorhersagbarkeit des Ansprechens

Beachten Sie bitte die Fachinformation von Peginterferon alfa-2a.

Studienergebnisse bei unvorbehandelten Patienten

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a wurde in zwei pivotalen Studien (NV15801 + NV15942) an insgesamt 2.405 Patienten untersucht. Die Studienpopulation umfasste Interferon-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C, die durch nachweisbare HCV-RNA-Konzentrationen, erhöhte GPT-Konzentrationen und eine mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vereinbare Leberhistologie bestätigt worden war. Die Studie NR15961 schloss ausschließlich Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion ein (siehe Tabelle 13). Diese Patienten wiesen eine stabile HIV-Erkrankung und mittlere CD4-T-Zellzahlen von etwa 500 Zellen/µl auf.

Studie NV15801 (1.121 behandelte Patienten) verglich die Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (180 µg einmal wöchentlich) und Ribavirin

(1.000/1.200 mg pro Tag) mit entweder Peginterferon alfa-2a als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus Interferon-alfa-2b und Ribavirin. Die Kombination aus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin war signifikant wirksamer als die Kombination aus Interferon alfa-2b und Ribavirin oder die Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a.

Studie NV15942 (1.284 behandelte Patienten) verglich die Wirksamkeit von zwei Behandlungszeiträumen (24 Wochen vs. 48 Wochen) und zwei Ribavirin-Dosen (800 mg vs. 1.000/1.200 mg).

Bitte entnehmen Sie die Behandlungsschemata, Behandlungszeiträume und Studienergebnisse bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HIV-HCV-Koinfektion den Tabellen 5, 6, 7 bzw. 13. Virologisches Ansprechen war definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze des COBAS AMPLICOR™ HCV Tests, Version 2.0 (Nachweisgrenze 100 Kopien/ml entsprechend 50 Internationale Einheiten/ml) und anhaltendes Ansprechen als eine negative Probe etwa 6 Monate nach Behandlungsende.

Tabelle 5 Virologisches Ansprechen in der Gesamtpopulation (Patienten mit und ohne Zirrhose)					
		Studie NV15942		Studie NV15801	
		Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa- 2a 180 µg	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa- 2a 180 µg	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Interferon alfa-2b 3 MIE	
		(n = 436) 48 Wochen	(n = 453) 48 Wochen	(n = 444) 48 Wochen	
Ansprechen am Behandlungsende		68 %	69 %	52 %	
Anhaltendes Ansprechen insgesamt		63 %	54 %*	45 %*	
*95%-KI für die Differenz: 3 % bis 16 %, p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,003					

Das virologische Ansprechen von Patienten mit HCV-Monoinfektion, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, ist in den Tabellen 6 und 7 nach Genotyp und Viruslast vor der Behandlung bzw. nach Genotyp, Viruslast vor der Behandlung und einem raschen virologischen Ansprechen nach 4 Wochen aufgeführt. Die Ergebnisse von Studie NV15942 liefern die Basis für die Empfehlung von Behandlungsschemata auf der Grundlage von Genotyp, Viruslast vor Behandlungsbeginn und virologischem Ansprechen in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 6 und 7).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata wurde im Allgemeinen nicht durch das Vorliegen/Fehlen einer Zirrhose beeinflusst. Daher sind die Empfehlungen für die Genotypen 1, 2 oder 3 von diesem Merkmal unabhängig.

Tabelle 6 Anhaltendes virologisches Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a auf der Basis von Genotyp und Viruslast vor der Behandlung							
		Studie NV15942				Studie NV15801	
		Ribavirin	Ribavirin	Ribavirin	Ribavirin	Ribavirin	Ribavirin

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

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 IE/ml; Hohe Viruslast = > 800.000 IE/ml

* Ribavirin 1.000/1.200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 Wo. vs. Ribavirin 800 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 Wo.: Odds-Ratio (95%-KI) = 1,52 (1,07 bis 2,17), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,020

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

In den Studien NV15942 und ML17131 wurde die Möglichkeit, die Behandlungsdauer bei Patienten mit den Genotypen 1 und 4 gegebenenfalls auf 24 Wochen zu verkürzen, auf der Grundlage eines anhaltenden virologischen Ansprechens bei Patienten mit raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 untersucht (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7 Anhaltendes virologisches Ansprechen nach einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 für die Genotypen 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei HCV-Patienten

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

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 IE/ml; Hohe Viruslast = > 800.000 IE/ml

Rasches virologisches Ansprechen = Rasches virologisches Ansprechen in Woche 4 (HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze) plus HCV-RNA in Woche 24 unterhalb der Nachweisgrenze.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen möglicherweise mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Virologisches Rezidiv bei Beendigung der Behandlung bei Patienten mit raschem virologischem Ansprechen

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg

	24 Wochen	48 Wochen	48 Wochen
Genotyp 1 – rasches virologisches Ansprechen	6,7 % (2/30) 3,8 % (1/26) 25 % (1/4)	4,3 % (2/47) 0 % (0/25) 9,1 % (2/22)	0 % (0/24) 0 % (0/17) 0 % (0/7)
Niedrige Viruslast			
Hohe Viruslast			
Genotyp 4 – rasches virologisches Ansprechen	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

In Studie NV17317 wurde die Möglichkeit, die Behandlungsdauer bei Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 auf 16 Wochen zu verkürzen, auf der Basis eines anhaltenden virologischen Ansprechens bei Patienten mit raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 untersucht (siehe Tabelle 9).

In Studie NV17317 zu Patienten mit den Virusgenotypen 2 oder 3 erhielten alle Patienten Peginterferon alfa-2a 180 µg s.c. pro Woche sowie eine Ribavirin-Dosis von 800 mg und wurden randomisiert einer Behandlungsdauer von 16 oder 24 Wochen zugeteilt. Insgesamt erzielte die 16-wöchige Behandlung ein geringeres anhaltendes virologisches Ansprechen (65 %) als die Behandlung über 24 Wochen (76 %) ($p < 0,0001$).

Darüber hinaus wurde das nach 16 Behandlungswochen und 24 Behandlungswochen erzielte virologische Ansprechen in einer retrospektiven Subgruppe von Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und vor Behandlungsbeginn eine LVL aufwiesen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Anhaltendes virologisches Ansprechen allgemein sowie auf der Grundlage eines raschen virologischen Ansprechens in Woche 4 für die Genotypen 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei HCV-Patienten

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

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; Hohe Viruslast = > 800.000 IE/ml bei Behandlungsbeginn

Rasches virologisches Ansprechen = HCV-RNA-negativ in Woche 4

Derzeit ist nicht klar, ob eine höhere Ribavirin-Dosis (z. B. 1.000/1.200 mg/Tag auf der Basis des Körpergewichts) zu höheren Raten eines anhaltenden virologischen Ansprechens führt als eine Dosis von 800 mg/Tag, wenn die Behandlung auf 16 Wochen verkürzt wird.

Die Daten weisen darauf hin, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden ist (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Virologisches Rezidiv nach Beendigung der Behandlung bei Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 und raschem virologischem Ansprechen				
Studie NV17317				
	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 Wochen	Ribavirin 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Differenz zwischen den Behandlungen 95%-KI	p-Wert
Genotyp 2 oder 3 – rasches virologisches Ansprechen	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	p < 0,0001
Niedrige Viruslast	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	p = 0,04
Hohe Viruslast	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	p = 0,0002

Non-Responder auf eine frühere Behandlung (chronische Hepatitis C)

In Studie MV17150 wurden Patienten, die auf eine frühere Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, randomisiert vier unterschiedlichen Behandlungen zugeteilt:

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

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

Eine multiple Regression und Analysen von gepoolten Gruppen, die den Einfluss der Behandlungsdauer und der Verabreichung einer Induktionsdosis untersuchten, wiesen eindeutig nach, dass eine Behandlungsdauer von 72 Wochen der primäre Faktor für das Erreichen eines anhaltenden virologischen Ansprechens war. Tabelle 11 zeigt die Differenzen in Bezug auf das anhaltende virologische Ansprechen nach Behandlungsdauer, demographischen Merkmalen und bestem Ansprechen auf die vorherige Behandlung.

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen in Woche 12 und anhaltendes virologisches Ansprechen bei Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei Non-Respondern auf Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin

	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Patienten virologischem Ansprechen Woche 12^a (n = 876)	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 Wochen (n = 473) Anhaltendes virologisches Ansprechen Patienten virologischem Ansprechen Woche 12^b (n = 100)	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 48 Wochen (n = 469) Anhaltendes virologisches Ansprechen Patienten virologischem Ansprechen Woche 12^b (n = 57)
Insgesamt			
Niedrige Viruslast	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Hohe Viruslast	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1/4			
Niedrige Viruslast	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Hohe Viruslast	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2/3			
Niedrige Viruslast	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Hohe Viruslast	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Zirrhose-Status			
Zirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Keine Zirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Bestes Ansprechen während der vorherigen Behandlung			
Abnahme der HCV-RNA um $\geq 2\log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Abnahme der HCV-RNA um $< 2\log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Bestes Ansprechen auf vorherige Behandlung fehlt	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Hohe Viruslast = > 800.000 IE/ml, niedrige Viruslast = ≤ 800.000 IE/ml.

a Patienten, die in Woche 12 eine Virussuppression erzielten (HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze, < 50 IE/ml), wurden als solche mit virologischem Ansprechen in Woche 12 gewertet. Patienten mit fehlenden HCV-RNA-Ergebnissen in Woche 12 wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

b Patienten, die in Woche 12 eine Virussuppression erzielten, für die jedoch die Werte für die HCV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsphase fehlten, wurden als Non-Responder gewertet.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die auf eine frühere Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1.000/1.200 mg pro Tag behandelt. Bei Patienten, die nach 20 Behandlungswochen HCV-RNA-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen, wurde die Kombinationstherapie mit Peginterferon

alfa-2a plus Ribavirin bis insgesamt 48 Wochen fortgesetzt und es fand eine 24-wöchige Nachbeobachtung nach Behandlungsende statt. Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen schwankte in Abhängigkeit von der vorherigen Behandlung (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie nach vorheriger Behandlung bei Non-Respondern	
Vorherige Behandlung	Ribavirin 1.000/1.200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 µg 48 Wochen
Interferon	27 % (70/255)
Pegyliertes Interferon	34 % (13/38)
Interferon plus Ribavirin	13 % (90/692)
Pegyliertes Interferon plus Ribavirin	11 % (7/61)

HCV-Patienten mit normaler GPT

In Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen GPT-Werten randomisiert einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a 180 µg /Woche und einer Ribavirin-Dosis von 800 mg/Tag über 24 oder 48 Wochen mit anschließender 24-wöchiger behandlungsfreier Nachbeobachtung bzw. einer unbehandelten Kontrollgruppe über 72 Wochen zugeteilt. Das in den Behandlungsarmen dieser Studie beschriebene anhaltende virologische Ansprechen war dem der entsprechenden Behandlungsarme aus Studie NV15942 vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

In der Prüfarzt-finanzierten Studie CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) wurden 65 Kinder und Jugendliche (6-18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion mit Peginterferon alfa-2a 100 µg/m² s.c. einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag über 24 Wochen (Genotypen 2 und 3) oder 48 Wochen (alle anderen Genotypen) behandelt. Die vorläufigen und begrenzten Sicherheitsdaten wiesen kein offensichtliches Abweichen vom bekannten Sicherheitsprofil der Kombination bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion nach. Ein wichtiger Punkt ist jedoch, dass der potenzielle Einfluss auf das Wachstum nicht beschrieben wurde. Die Wirksamkeits-Ergebnisse waren denen von Erwachsenen vergleichbar.

Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion

Tabelle 13 bietet einen Überblick über das virologische Ansprechen von Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, nach Genotyp und Viruslast vor der Behandlung.

Tabelle 13 Anhaltendes virologisches Ansprechen nach Genotyp und Viruslast vor der Behandlung nach einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion

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

Niedrige Viruslast = ≤ 800.000 IE/ml; Hohe Viruslast = > 800.000 IE/ml

* Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3MIE Ribavirin 800 mg: Odds-Ratio (95%-KI) = 5,40 (3,42 bis 8,54), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

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

* Interferon alfa-2a 3MIE + Ribavirin 800 mg vs. Peginterferon alfa-2a 180 µg: Odds-Ratio (95%-KI) = 0,53 (0,33 bis 0,85), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0084.

In einer Folgestudie (NV18209) mit HCV-Genotyp 1 und HIV koinfizierten Patienten wurde die Therapie mit Peginterferon-alfa2a 180 µg pro Woche in Kombination mit Ribavirin entweder 800 mg täglich oder 1.000 bzw. 1.200 mg täglich (< 75 kg bzw. ≥ 75 kg) über 48 Wochen verglichen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gepowert. Das Sicherheitsprofil in beiden Ribavirin-Gruppen stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil einer Therapie von Peginterferon-alfa2a in Kombination mit Ribavirin überein und gab keinen Hinweis auf relevante Unterschiede mit Ausnahme einer leicht erhöhten Anämierate im Studienarm mit hoher Ribavirin-Dosis.

Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2a

Die therapeutische Wirksamkeit von Interferon alfa-2a allein und in Kombination mit oralem Ribavirin wurde in klinischen Studien bei naiven (zuvor unbehandelten) Patienten und Patienten mit Rezidiv untersucht, die eine virologisch, biochemisch und histologisch dokumentierte chronische Hepatitis C aufwiesen. Sechs Monate nach Behandlungsende wurden das anhaltende biochemische und virologische Ansprechen sowie die histologische Verbesserung beurteilt.

Bei Patienten mit Rezidiv (M23136; n = 99) wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des anhaltenden virologischen und biochemischen Ansprechens auf das 10fache (von 4 % auf 43 %; $p < 0,01$) beobachtet. Das günstige Profil der Kombinationstherapie spiegelte sich auch in den Ansprechraten in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp oder der Viruslast bei Behandlungsbeginn wider. In den Behandlungsarmen mit der Kombinationstherapie bzw. der Interferon-Monotherapie lagen die Raten eines anhaltenden Ansprechens beim HCV-Genotyp 1 bei 28 % versus 0 % und beim Genotyp Non-1 bei 58 % versus 8 %. Darüber hinaus fiel auch die histologische Verbesserung zugunsten der Kombinationstherapie aus. Eine kleine veröffentlichte Studie zu unvorbehandelten Patienten (n = 40) lieferte unterstützende günstige Ergebnisse (Monotherapie vs. Kombinationstherapie; 6 % vs. 48 %, $p < 0,04$) für Interferon alfa-2a (3 MIE 3-mal wöchentlich) mit Ribavirin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ribavirin wird nach oraler Verabreichung einer Ribavirin-Einzeldosis schnell resorbiert (mediane T_{max} = 1-2 Stunden). Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ribavirin nach Ribavirin-Einzeldosen beträgt 140 bis 160 Stunden. Daten zu Ribavirin aus der Literatur weisen auf eine umfangreiche Resorption hin, wobei etwa 10 % einer radioaktiv markierten Dosis im Stuhl ausgeschieden werden. Allerdings beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 45 %-65 %, was auf den First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein scheint. Nach Einzeldosen von 200-1.200 mg Ribavirin besteht eine in etwa lineare Beziehung zwischen der Dosis und der $AUC_{0-\infty}$. Die mittlere scheinbare orale Clearance von Ribavirin nach einer Ribavirin-Einzeldosis in Höhe von 600 mg beträgt 22 bis 29 Liter/Stunde. Das Verteilungsvolumen beträgt nach Verabreichung von Ribavirin etwa 4.500 Liter. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von oralen Ribavirin-Einzeldosen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität aufweist (intraindividuelle Variabilität ≤ 25 % sowohl für die AUC als auch für die C_{max}), die auf den umfangreichen First-Pass-Metabolismus und den Transfer innerhalb und über das Blutkompartiment hinaus zurückzuführen sein könnte.

Der Ribavirin-Transport in Nicht-Plasma-Kompartimenten wurde besonders umfangreich an Erythrozyten untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass er vorwiegend über einen äquilibrierenden Nukleosid-Transporter des e_s -Typs erfolgt. Diese Art von Transporter tritt in praktisch allen Zelltypen auf und könnte für das hohe Verteilungsvolumen von Ribavirin verantwortlich sein. Das Verhältnis der Ribavirin-Konzentration im Vollblut:Plasma beträgt etwa 60:1. Der Überschuss von Ribavirin im Vollblut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden abgesondert in Erythrozyten vor.

Ribavirin besitzt zwei Stoffwechselwege: 1) durch reversible Phosphorylierung, 2) über einen Abbauweg mit Deribosylierung und Amidhydrolyse, der einen Triazolcarbonäure-Metaboliten liefert. Ribavirin und seine beiden Triazolcarbamid- und Triazolcarbonsäure-Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden.

Den Literaturangaben zufolge akkumuliert Ribavirin nach mehrfacher Verabreichung ausgiebig im Plasma, wobei die AUC_{12hr} nach mehrfacher Gabe das 6fache der AUC nach einmaliger Dosierung beträgt. Nach oraler Verabreichung von 600 mg BID wurde nach etwa 4 Wochen ein Steady-State erreicht, wobei die mittlere Plasmakonzentration im Steady-State etwa 2.200 ng/ml betrug. Nach Beendigung der Verabreichung betrug die Halbwertszeit etwa 300 Stunden, was vermutlich die langsame Elimination aus Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

Einfluss von Nahrung: Die Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis aus 600 mg Ribavirin wurde durch Verabreichung zu einer fettreichen Mahlzeit erhöht. Die Parameter der Ribavirin-Exposition $AUC_{(0-192h)}$ und C_{max} nahmen um 42 % bzw. 66 % zu, wenn Ribavirin mit einem Frühstück mit hohem Fettanteil gegenüber dem Nüchternzustand eingenommen

wurde. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosis-Studie ist unbekannt. Die Ribavirin-Exposition nach mehrmaliger Verabreichung und Einnahme mit Nahrung war bei mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bzw. Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelten Patienten vergleichbar. Es wird empfohlen, Ribavirin mit Nahrung einzunehmen, um optimale Ribavirin-Plasmakonzentrationen zu erhalten.

Nierenfunktion: Die scheinbare Clearance von Ribavirin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min, darunter Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die sich einer kontinuierlichen Hämodialysebehandlung unterziehen, reduziert und entspricht etwa 30 % der Clearance von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Auf Grundlage einer kleinen Studie bei Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min), die verringerte Dosen von jeweils 600 mg oder 400 mg Ribavirin täglich erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min), die mit der Ribavirin Standarddosis behandelt wurden, eine um 20-30 % höhere Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin (AUC) festgestellt. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter kontinuierlicher Hämodialysebehandlung, die 200 mg Ribavirin täglich erhielten, wiesen eine mittlere Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin (AUC) auf, die etwa 20 % niedriger war als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen eine Standarddosis von 1.000/1.200 mg Ribavirin täglich verabreicht wurde, entsprach. Plasma Ribavirin wird durch Hämodialyse mit einer Eliminationsrate von etwa 50 % entfernt. Jedoch werden aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Ribavirin große Mengen Ribavirin durch Hämodialyse nur unzureichend aus dem Körper entfernt. Bei Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung, die mit den in dieser Studie untersuchten Dosen behandelt wurden, wurde eine erhöhte Anzahl an Nebenwirkungen beobachtet.

Aufgrund von pharmakokinetischen Modellen und Simulationen werden bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Diese angepassten Dosierungen sollen zu Ribavirin-Plasmakonzentrationen führen, die vergleichbar sind mit jenen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die die Standard Ribavirin Dosis erhalten. Die meisten der empfohlenen Dosierungen sind aus PK-Modellen und -Simulationen abgeleitet und sind nicht in klinischen Studien untersucht worden.

Leberfunktion: Die Pharmakokinetik von Ribavirin-Einzeldosen ist bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A, B oder C) der von normalen Kontrollen vergleichbar.

Anwendung bei älteren Patienten über 65 Jahren: Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei älteren Patienten durchgeführt. Allerdings war das Alter in einer veröffentlichten Populationspharmakokinetik-Studie kein wichtiger Faktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

Patienten unter 18 Jahren: Beachten Sie die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Ribavirin Sandoz in dieser Patientengruppe zugelassen sind. Für Patienten unter 18 Jahren ist keine pharmakokinetische Analyse durchgeführt worden.

Populationspharmakokinetik: Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt, die die Plasmakonzentrationen aus fünf klinischen Studien verwendete. Während Körpergewicht und Rasse statistisch signifikante Kovariablen in dem Clearance-Modell waren, war nur der Einfluss des Körpergewichts klinisch signifikant. Die Clearance nahm als Funktion des Körpergewichts zu und wurde über die breite Spanne von Körpergewichten in Höhe von 44 bis 155 kg mit 17,7 bis 24,8 l/h prognostiziert. Die Kreatinin-Clearance (nur 34 ml/min) hatte keinen Einfluss auf die Ribavirin-Clearance.

Übergang in die Samenflüssigkeit: Der Übergang von Ribavirin in die Samenflüssigkeit ist untersucht worden. Die Ribavirin-Konzentrationen in der Samenflüssigkeit sind etwa doppelt so hoch wie die Konzentrationen im Serum. Jedoch ist die systemische Ribavirin-Exposition

bei Frauen nach Geschlechtsverkehr mit behandelten männlichen Patienten bestimmt worden und ist im Vergleich zu therapeutischen Ribavirin-Plasmakonzentrationen sehr gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin ist bei allen Spezies, an denen adäquate Studien durchgeführt wurden, in Dosen deutlich unterhalb der empfohlenen Dosis beim Menschen embryotoxisch und/oder teratogen. Es wurden Missbildungen von Schädel, Gaumen, Augen, Kiefer, Extremitäten, Skelett und Gastrointestinaltrakt beobachtet. Inzidenz und Schweregrad der teratogenen Wirkungen nahmen mit steigender Dosis zu. Die Feten und Nachkommen zeigen ein vermindertes Überleben.

In tierexperimentellen Studien, darunter Studien an Hunden und Affen, waren Erythrozyten ein primäres Ziel für die Toxizität von Ribavirin. Eine Anämie tritt kurz nach Behandlungsbeginn auf, ist jedoch nach Behandlungsende schnell reversibel. In der subchronischen Studie wurde eine hypoplastische Anämie nur bei Ratten unter der hohen Dosis von 160 mg/kg/Tag beobachtet.

In den Studien mit wiederholter Verabreichung an Nagern und den Toxizitätsstudien zu Ribavirin an Hunden wurden durchgehend und bei Affen, die im Rahmen der subchronischen Studie Ribavirin erhielten, vorübergehend verminderte Leukozyten- und/oder Lymphozytenzahlen beobachtet. Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Ratten zeigten eine lymphoide Verarmung des Thymus und/oder Verarmung von Thymus-abhängigen Bereichen der Milz (periarterielle Lymphe, weiße Pulpa) sowie der mesenterialen Lymphknoten. Nach wiederholter Verabreichung von Ribavirin an Hunde wurde eine vermehrte Dilatation/Nekrose der Duodenum-Krypten beobachtet, sowie eine chronische Entzündung des Dünndarms und Ileum-Erosion.

In Studien mit wiederholter Verabreichung an Mäusen, in denen Ribavirin-induzierte Wirkungen auf Hoden und Spermien untersucht wurden, kam es bei Tieren unter Dosen deutlich unterhalb der therapeutischen Dosen zu Spermien-Anomalien. Nach Beendigung der Behandlung kam es innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen zu einer praktisch vollständigen Erholung der Ribavirin-induzierten toxischen Wirkungen im Bereich der Hoden.

Genotoxizitätsstudien zeigten, dass Ribavirin ein gewisses genotoxisches Potential hat. Ein *In-vitro*-Transformations-Assay mit Ribavirin war positiv. *In vivo* wurde im Maus-Micronucleus-Test eine Genotoxizität beobachtet. Ein Dominant-Lethal-Assay bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass eventuelle bei Ratten auftretende Mutationen nicht über Spermien weiter gegeben werden. Ribavirin ist möglicherweise beim Menschen kanzerogen.

Die Verabreichung der Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a bewirkte bei Affen keine unerwartete Toxizität. Die wichtigste behandlungsabhängige Änderung war eine reversible leichte bis mäßige Anämie, die schwerer ausgeprägt war als nach Verabreichung jeweils nur einer der beiden Einzelsubstanzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose

Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindersicherer Plastikcappe und 28, 30, 42, 84, 112, 140 oder 168
Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29769

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 20.10.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten