

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moderiba 200 mg Filmtabletten  
Moderiba 400 mg Filmtabletten  
Moderiba 600 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ribavirin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 15 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ribavirin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 30 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 600 mg Ribavirin.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 45 mg Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

200 mg: Blaue, kapselförmige Filmtablette ohne Bruchkerbe, mit den Abmessungen 12,0 mm x 6,0 mm, geprägt mit „3RP“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

400 mg: Blaue, kapselförmige Filmtablette ohne Bruchkerbe, mit den Abmessungen 17,5 mm x 7,0 mm, geprägt mit „3RP“ auf der einen und „400“ auf der anderen Seite.

600 mg: Blaue, kapselförmige Filmtablette ohne Bruchkerbe, mit den Abmessungen 18,6 mm x 7,6 mm, geprägt mit „3RP“ auf der einen und „600“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Moderiba wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba zur Behandlung von Hepatitis C angewendet werden.

### Art der Anwendung

Moderiba Filmtabletten werden, aufgeteilt auf zwei Dosen (morgens und abends), oral zu einer Mahlzeit eingenommen. Aufgrund des teratogenen Potenzials von Ribavirin dürfen die Tabletten nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

### Dosierung

#### Anzuwendende Dosis

Die Dosis von Moderiba hängt ab vom Körpergewicht des Patienten, vom Genotyp des Virus und dem Arzneimittel, welches in Kombination mit Moderiba angewendet wird (siehe Tabelle 1). Moderiba Filmtabletten sind täglich (morgens und abends) aufgeteilt auf zwei Dosen oral mit der Nahrung einzunehmen.

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Moderiba in Abhängigkeit von dem in Kombination angewendeten Arzneimittel**

<b>In Kombination angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Tägliche Moderiba-Dosis</b>	<b>Anzahl der 200/400/600-mg-Tabletten</b>
Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAA)	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)  oder  2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends)
PegIFN alfa-2a mit DAA	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends) 6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)  oder  2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends)
PegIFN alfa-2a ohne DAA	<i>Genotyp 2/3 nicht vorbehandelt</i>  <i>Genotyp 2/3/4 mit HIV-Koinfektion</i>  800 mg   <i>Genotyp 1/4 Genotyp 2/3 vorbehandelt</i>  <i>Genotyp 1 HIV-Koinfektion</i>	  4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends)  oder  2 x 400 mg (1 morgens, 1 abends)

	<p>&lt; 75 kg = 1000 mg</p> <p>≥ 75 kg = 1200 mg</p>	<p>5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends)</p> <p>6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)</p> <p>oder</p> <p>2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends)</p>
<p><b>IFN alfa-2a ohne DAA</b></p>	<p>&lt; 75 kg = 1000 mg</p> <p>≥ 75 kg = 1200 mg</p>	<p>5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends)</p> <p>6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)</p> <p>oder</p> <p>2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends)</p>
<p><b>PegIFN alfa-2b mit oder ohne DAA</b></p>	<p>&lt; 65 kg = 800 mg</p> <p>65 – 80 kg = 1000 mg</p> <p>81 – 105 kg = 1200 mg</p> <p>&gt; 105 kg = 1400 mg</p>	<p>4 x 200 mg (2 morgens, 2 abends)</p> <p>oder</p> <p>2 x 400 mg (1 morgens, 1 abends)</p> <p>5 x 200 mg (2 morgens, 3 abends)</p> <p>6 x 200 mg (3 morgens, 3 abends)</p> <p>oder</p> <p>2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends)</p> <p>7 x 200 mg (3 morgens, 4 abends)</p> <p>oder</p> <p>2 x 600 mg (1 morgens, 1 abends) + 1 x 200 mg (abends)</p>

### *Behandlungsdauer*

Die Behandlungsdauer ist abhängig von den Arzneimitteln, die in Kombination mit Moderiba 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

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation des Arzneimittels, das in Kombination mit Moderiba angewendet wird.

### *Dosisanpassung bei Nebenwirkungen*

Die Anpassung der Moderiba-Dosis ist abhängig von den Arzneimitteln, mit denen Moderiba kombiniert wird.

Tritt bei einem Patienten eine schwere Nebenwirkung auf, die möglicherweise in Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte die Ribavirin-Dosis angepasst oder Ribavirin gegebenenfalls abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder an Schwere abnimmt.

Tabelle 2 enthält Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Absetzen von Moderiba auf Grundlage der Hämoglobinkonzentrationen und der Herzfunktion des Patienten.

**Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisanpassung bei behandlungsbedingter Anämie**

Hämoglobin-Laborwerte	Reduzierung der Moderiba-Dosis auf [1]/[2], wenn:	Absetzen von Moderiba, wenn:
Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Hämoglobinabfall > 2 g/dl innerhalb eines beliebigen 4-wöchigen Zeitraumes während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)	< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis

[1] Bei Patienten, die eine Dosis von 1000 mg (< 75 kg) oder 1200 mg (> 75 kg) erhalten, sollte die Moderiba-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert werden (verabreicht als eine 200-mg-Tablette morgens und zwei 200-mg-Tabletten oder eine 400-mg-Tablette abends). Bei einer Rückkehr auf Normalwerte kann die Behandlung mit Moderiba mit 600 mg täglich wieder aufgenommen und nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 800 mg täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zu höheren Dosierungen wird jedoch nicht empfohlen.

[2] Bei Patienten, die eine Dosis von 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65 kg – 80 kg), 1200 mg (81 kg – 105 kg) oder 1400 mg (> 105 kg) erhalten, beträgt die erste Dosisreduzierung von Moderiba 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die eine Dosis von 1400 mg erhalten; bei diesen sollte die Reduzierung 400 mg/Tag betragen). Wenn nötig, liegt die zweite Dosisreduzierung von Moderiba bei weiteren 200 mg/Tag. Patienten, deren Dosis von Moderiba 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 Dosisanpassung und/oder dem Absetzen im Falle von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln stehen

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ribavirin (ausgerichtet auf ein Körpergewicht von über oder unter 75 kg) verursacht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen einen erheblichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ribavirin. Die tägliche Gesamtdosis Moderiba sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/ min wie in Tabelle 3 aufgeführt verringert werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

**Tabelle 3: Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen**

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

Die Therapie sollte mit äußerster Vorsicht und unter intensiver Beobachtung der Hämoglobinkonzentrationen begonnen werden (bzw. fortgesetzt werden, wenn sich eine

Nierenfunktionsstörung während der Therapie entwickelt hat) und soweit notwendig, sollten während der gesamten Behandlungsdauer korrektive Maßnahmen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Anwendung bei Leberfunktionsstörung

Die Leberfunktion beeinträchtigt nicht die Pharmakokinetik von Ribavirin (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung von Moderiba erforderlich.

#### Anwendung bei älteren Patienten über 65 Jahren

Es scheint keine signifikanten altersbedingten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ribavirin zu geben. Dennoch muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn der Verabreichung von Moderiba untersucht werden.

#### Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren

Da es nicht genügend Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Moderiba in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C gibt, wird die Anwendung von Moderiba bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) nicht empfohlen. Zur Anwendung von Moderiba in Kombination mit Peginterferon alfa-2a bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Hinsichtlich der Anwendung von Moderiba bei Kindern ist in jedem Einzelfall eine Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Moderiba ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen Ribavirin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Moderiba darf nicht begonnen werden, bis ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegt, der unmittelbar vor Therapiebeginn durchgeführt wurde.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Vorbestehende schwere Herzkrankheit in der Anamnese, einschließlich einer instabilen oder unkontrollierten Herzerkrankung in den letzten 6 Monaten.
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).

Bitte beachten Sie bezüglich der Gegenanzeigen auch die jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba angewendet werden

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Moderiba 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 zentrale Nervensystem (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 umfassend über das teratogene Risiko von Ribavirin informieren sowie über die Notwendigkeit einer wirksamen und kontinuierlichen Empfängnisverhütung, die Möglichkeit des Versagens der empfängnisverhütenden Methoden und die möglichen Konsequenzen einer Schwangerschaft, sollte diese während der Behandlung mit Ribavirin eintreten. Einzelheiten zu Schwangerschaftstests entnehmen Sie bitte dem Abschnitt „Laboruntersuchungen“.

### Karzinogenität

In einigen *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität erwies sich Ribavirin als mutagen. Eine potenzielle karzinogene Wirkung von Ribavirin kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

### Hämolyse und kardiovaskuläres System

Bei bis zu 15 % der Patienten, die 48 Wochen mit 1000/1200 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelt wurden und bei bis zu 19 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2a wurde ein Absinken des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl beobachtet. Unter einer 24-wöchigen Kombinationstherapie aus 800 mg Ribavirin und Peginterferon alfa-2a zeigten 3 % der Patienten eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Das Risiko für die Entwicklung einer Anämie ist bei weiblichen Patienten höher. Obwohl Ribavirin keine direkten kardiovaskulären Wirkungen aufweist, kann eine durch Ribavirin verursachte Anämie zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder zu einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder zu beidem führen. Daher muss Moderiba bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Der kardiale Status muss vor Therapiebeginn bestimmt und während der Therapie klinisch überwacht werden. Bei etwaiger Verschlechterung muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt in der Anamnese und/oder früheren oder aktuellen Herzrhythmusstörungen müssen engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Anomalien wird eine elektrokardiographische Überwachung vor Beginn und während der Behandlung empfohlen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen an, sie können aber einen Abbruch der Behandlung erfordern.

In der Fachliteratur wurde über ein Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression 3 bis 7 Wochen nach gleichzeitiger Gabe von Ribavirin und eines Peginterferons in Kombination mit Azathioprin berichtet. Diese Myelotoxizität war innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Absetzen der antiviralen HCV-Therapie und des gleichzeitig verabreichten Azathioprins reversibel und trat nach erneuter Verabreichung einer der beiden Therapien allein nicht erneut auf (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine frühere Behandlung aufgrund eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter hämatologischer Ereignisse nicht angesprochen haben, nicht ausreichend untersucht. Wenn eine Anwendung bei diesen Patienten in Betracht gezogen wird, sollten die Risiken sorgfältig gegen die Vorteile einer erneuten Behandlung abgewogen werden.

### Akute Überempfindlichkeit

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

### Leberfunktion

Bei Patienten, bei denen es unter der Behandlung zu einer Leberdekomensation kommt, sollte die Behandlung mit Moderiba in Kombination mit anderen Arzneimitteln abgebrochen werden. Wenn der Anstieg der ALT-Spiegel trotz Dosisreduktion fortschreitet und klinisch signifikant ist oder wenn gleichzeitig das direkte Bilirubin ansteigt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

### Nierenfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen aufgrund einer Verminderung der Clearance verändert. Daher wird empfohlen, bei allen Patienten vor der Anwendung von Moderiba die Nierenfunktion zu untersuchen, vorzugsweise durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit einer Serumkreatinin-Konzentration von > 2 mg/dl oder mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min wird ein erheblicher Anstieg der Ribavirin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Daher werden bei diesen Patienten Anpassungen der Moderiba-Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die Hämoglobinkonzentrationen müssen während der Behandlung engmaschig überwacht werden und falls nötig müssen korrigierende Maßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Transplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Peginterferon-alfa-2a und Ribavirin wurde bei Patienten nach Leber- und anderen Transplantationen bisher nicht untersucht. Abstoßungen von Leber- und Nierentransplantaten wurden bei der Behandlung mit Peginterferon-alfa-2a als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin berichtet.

### HIV-HCV-Koinfektion

Bitte beachten Sie auch die jeweilige Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit der HCV-Therapie angewendet werden, um die präparatspezifischen Toxizitäten und das Potenzial für überlappende Toxizitäten mit Ribavirin und den anderen Arzneimitteln zu kennen und behandeln zu können. In Studie NR15961 betrug die Inzidenz für Pankreatitis und/oder Lactatazidose bei gleichzeitig mit Stavudin und Interferon behandelten Patienten mit oder ohne Ribavirin 3 % (12/398).

Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit HIV koinfiziert sind und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen (z. B. Lactatazidose, periphere Neuropathie, Pankreatitis) haben.

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können bei der Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit Interferonen ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine

Leberdekomensation, möglicherweise mit Todesfolge, zu entwickeln. Mit einer möglichen Leberdekomensation assoziierte Ausgangsmerkmale bei Zirrhose-Patienten mit Koinfektion sind: erhöhte Bilirubin-Serumkonzentration, vermindertes Hämoglobin, erhöhte alkalische Phosphatase oder verminderte Thrombozytenzahl und die Behandlung mit Didanosin (ddI). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Peginterferon alfa-2a und Moderiba zusätzlich zu einer HAART-Therapie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Anämie wird die gleichzeitige Anwendung von Moderiba und Zidovudin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfizierte Patienten müssen während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Leberdekomensation (einschließlich Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutungen, Lebersynthesestörungen, z. B. Child-Pugh-Score  $\geq 7$ ) überwacht werden. Der Child-Pugh-Score kann durch behandlungsspezifische Faktoren (indirekte Hyperbilirubinämie, verringertes Albumin) bedingt sein und muss nicht unbedingt auf eine Leberdekomensation zurückzuführen sein. Bei Patienten mit Leberdekomensation muss die Behandlung mit Moderiba in Kombination mit anderen Arzneimitteln sofort abgebrochen werden.

Aufgrund des Risikos mitochondrialer Toxizität wird die gleichzeitige Anwendung von Moderiba und Didanosin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Des Weiteren sollte die gleichzeitige Anwendung von Moderiba und Stavudin vermieden werden, um das Risiko überlappender mitochondrialer Toxizität zu vermindern.

### Laboruntersuchungen

Vor Beginn der Therapie müssen bei allen Patienten die hämatologischen und klinisch-chemischen Standarduntersuchungen (vollständiges Blutbild und Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Glucose, Serumkreatinin, Leberwerte, Harnsäure) durchgeführt werden. Als Richtlinie für akzeptable Ausgangswerte vor Beginn einer Behandlung mit Moderiba können gelten:

Hämoglobin  $\geq 12$  g/dl (Frauen);  
 $\geq 13$  g/dl (Männer)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion und CD4-Werten unter 200 Zellen/ $\mu$ l vor. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten Vorsicht geboten.

Die Laboruntersuchungen sind in Woche 2 und 4 der Therapie und danach wie klinisch indiziert in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Frauen im gebärfähigen Alter: Bei weiblichen Patienten muss während der Behandlung und 4 Monate danach routinemäßig monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über 7 Monate danach routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Im Zuge einer Hämodialyse können unter Ribavirin die Harnsäurewerte ansteigen. Deshalb müssen prädisponierte Patienten sorgfältig auf eine Entwicklung von Gicht beobachtet werden.

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden Studien zu Wechselwirkungen von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a, Interferon alfa-2b und Antazida durchgeführt. Die Ribavirin-Konzentrationen sind bei alleiniger Gabe oder gleichzeitiger Anwendung mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2a ähnlich.

Aufgrund der langen Halbwertszeit kann das Wechselwirkungspotenzial bis zu 2 Monate (5 Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Beendigung der Ribavirin-Therapie bestehen bleiben.

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien, bei denen Lebermikrosomen-Präparate von Mensch und Ratte 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.

### Antazida

Die Bioverfügbarkeit von 600 mg Ribavirin wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Methicon-haltigen Antazidums vermindert; die  $AUC_{0-\infty}$  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.

### Nucleosid-Analoga

Es wurde gezeigt, dass Ribavirin *in vitro* die Phosphorylierung von Zidovudin und Stavudin hemmt. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Jedoch legen diese *In-vitro*-Ergebnisse die Möglichkeit nahe, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ribavirin mit Zidovudin oder Stavudin zu einer erhöhten HIV-Plasma-Virämie führen könnte. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit einem dieser beiden Arzneimittel und Ribavirin behandelt werden, die HIV-RNA-Spiegel im Plasma engmaschig zu überwachen. Bei einem Anstieg der HIV-RNA-Spiegel ist die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Reverse-Transkriptase-Hemmern neu zu bewerten.

### Didanosin (ddl)

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Didanosin wird nicht empfohlen. Die Exposition mit Didanosin oder seinem aktiven Metaboliten (Didesoxyadenosin 5'-triphosphat) ist *in vitro* erhöht, wenn Didanosin zusammen mit Ribavirin angewendet wird. Fälle von tödlichem Leberversagen sowie peripherer Neuropathie, Pankreatitis und symptomatischer Hyperlaktatämie/Lactatazidose wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ribavirin berichtet.

### Azathioprin

Da Ribavirin die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase hemmt, kann es die Metabolisierung von Azathioprin hemmen und möglicherweise zu einer Akkumulation von 6-Methylthioinosinmonophosphat (6-MTIMP) führen, das bei mit Azathioprin behandelten Patienten mit Myelotoxizität assoziiert ist. Die Anwendung von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a zusammen mit Azathioprin sollte daher vermieden werden. In Einzelfällen, in denen die Vorteile einer gleichzeitigen Gabe von Ribavirin und Azathioprin das potenzielle Risiko rechtfertigen, wird während der gleichzeitigen Gabe von Azathioprin eine engmaschige hämatologische Überwachung empfohlen, um Anzeichen von Myelotoxizität erkennen zu können; bei Auftreten solcher Anzeichen sollten diese Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion

Bei 47 HIV-HCV-koinfizierten Patienten, die eine 12-wöchige pharmakokinetische Substudie abgeschlossen haben, 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 von Ribavirin schien durch die gleichzeitige Gabe von nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) nicht beeinflusst zu werden.

Über die Verschlechterung einer durch Ribavirin verursachten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist bisher jedoch unklar. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen eines erhöhten Anämierisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls bereits eine antiretrovirale Kombinationstherapie etabliert ist, sollte ein Ersatz von Zidovudin in Erwägung gezogen werden. Dies ist besonders bei Patienten wichtig, bei denen bereits früher eine durch Zidovudin verursachte Anämie aufgetreten ist.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Präklinische Daten

Bei allen Tierspezies, an denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein signifikantes teratogenes und/oder embryozides Potenzial, das bei Dosen auftrat, die deutlich unterhalb der für Menschen empfohlenen Dosis lagen. Es wurden Missbildungen an Schädel, Gaumen, Augen, Kiefer, Gliedmaßen, Skelett und Gastrointestinaltrakt beobachtet. Die Häufigkeit und der Schweregrad der teratogenen Wirkungen nahmen mit steigender Ribavirin-Dosis zu. Das Überleben der Feten und der Nachkommenschaft war reduziert.

### Weibliche Patienten

Moderiba darf nicht von schwangeren Frauen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Die Behandlung mit Moderiba darf erst begonnen werden, wenn ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegt, der unmittelbar vor dem Beginn der Therapie durchgeführt wurde. Jede Methode der Empfängnisverhütung kann versagen. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, dass Frauen, die schwanger werden können, während der Behandlung und für 4 Monate nach Behandlungsende eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Während dieser Zeit muss routinemäßig monatlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Tritt während der Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach dem Behandlungsende eine Schwangerschaft ein, muss die Patientin über das deutlich erhöhte teratogene Risiko von Ribavirin für den Fetus aufgeklärt werden.

### Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Moderiba einnehmen, zu vermeiden. Ribavirin reichert sich intrazellulär an und wird sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden. In tierexperimentellen Studien führte Ribavirin in Dosierungen, die unter der klinischen Dosis lagen, zu Veränderungen der Spermien. Es ist nicht bekannt, ob das in den Spermien enthaltene Ribavirin seine bekannte teratogene Wirkung bei der Befruchtung der Eizelle entfaltet. Entweder männliche Patienten oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind daher darüber aufzuklären, dass sie während der Behandlung mit Moderiba und bis 7 Monate nach Behandlungsende eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen. Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angewiesen werden, ein Kondom zu benutzen, um die Exposition der Partnerin gegenüber Ribavirin möglichst gering zu halten.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übergeht. Wegen des Potenzials für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling ist vor dem Beginn der Behandlung abzustillen.

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

Moderiba hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können Peginterferon alfa, Interferon alfa oder andere Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba angewendet werden, Auswirkungen haben. Bitte beachten Sie für weitere Informationen die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba 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 in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2a gemeldet.

Die bei Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon alfa-2a beobachteten Nebenwirkungen sind im Wesentlichen dieselben wie die für die Kombination von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba angewendet werden, hinsichtlich weiterer Nebenwirkungen, die bei diesen Arzneimitteln gemeldet wurden.

#### Chronische Hepatitis C

Die bei der Anwendung von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a 180 µg am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren meist leichter bis mäßig schwerer Ausprägung. Die meisten waren ohne Therapieabbruch beherrschbar.

#### Chronische Hepatitis C bei früheren Non-Respondern

Das Sicherheitsprofil von Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a war bei früheren Non-Respondern ähnlich wie bei therapienaiven Patienten. In einer klinischen Studie, bei der Patienten, die zuvor nicht auf eine Kombinationstherapie aus pegylierten Interferon alfa-2b und Ribavirin angesprochen hatten und entweder 48 oder 72 Wochen behandelt wurden, betrug die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse oder anomaler Laborwerte unter der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a bzw. Ribavirin in den 48-Wochen-Behandlungsarmen 6 % bzw. 7 % und in den 72-Wochen-Behandlungsarmen 12 % bzw. 13 %. Ähnlich brachen Patienten mit Zirrhose oder einem Übergang zu Zirrhose die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin in den 72-Wochen-Armen häufiger ab (13 % bzw. 15 %) als in den 48-Wochen-Armen (6 % bzw. 6 %). Patienten, die aufgrund hämatologischer Toxizitäten eine frühere Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin abgebrochen hatten, wurden nicht in diese Studie aufgenommen.

In einer anderen klinischen Studie wurden Non-Responder mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (Ishak-Score 3 bis 6) und einer Thrombozytenzahl von minimal 50.000/ mm<sup>3</sup> zu Behandlungsbeginn 48

Wochen lang behandelt. Zu den in den ersten 20 Wochen der Studie beobachteten anomalen hämatologischen Laborwerten gehörten Anämie (26 % der Patienten hatten Hämoglobinwerte < 10 g/dl), Neutropenie (30 % hatten einen ANC < 750/ mm<sup>3</sup>) und Thrombozytopenie (13 % hatten eine Thrombozytenzahl < 50.000/ mm<sup>3</sup>) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Koinfektion mit chronischer Hepatitis C und dem Human Immunodeficiency Virus

Bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion sind die Profile der klinischen unerwünschten Ereignisse, über die unter Peginterferon alfa-2a als Mono- oder als Kombinationstherapie mit Ribavirin berichtet wurde, ähnlich den Profilen, die bei Patienten mit alleiniger HCV-Infektion beobachtet wurden. Die bei HIV-HCV-Patienten unter Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a berichteten anderen Nebenwirkungen betrafen  $\geq 1$  % bis  $\leq 2$  % der Patienten: Hyperlactazidämie/Lactatazidose, Influenza, Lungenentzündung, 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 prozentuale Abnahme der CD4+-Zellen verbunden. Die Abnahme der CD4+-Zellzahlen war nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie reversibel. Die Anwendung von Peginterferon alfa-2a hatte keinen erkennbar negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder danach. Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit bei koinfizierten Patienten mit CD4+-Zellzahlen von < 200/ $\mu$ l vor (siehe Fachinformation zu Peginterferon alfa-2a).

Tabelle 4 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a gemeldet wurden.

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

<b>Organsystem</b>	<b>Sehr häufig ≥ 1/10</b>	<b>Häufig ≥ 1/100 bis &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥ 1/1000 bis &lt; 1/100</b>	<b>Selten ≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1000</b>	<b>Sehr selten &lt; 1/10.000</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (Nach der Markteinführung aufgetreten)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, orale Candidose, Herpes simplex	Infektion der unteren Atemwege, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion, Infektion der Haut	Endokarditis, Otitis externa		
Gutartige und bösartige Neubildungen			Bösartige Neubildungen des Lebergewebes			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Neutropenie	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie		Panzytopenie	Aplastische Anämie	isolierte Erythrozyten-Aplasie
Erkrankungen des Immunsystems			Sarkoidose, Thyroiditis	Anaphylaxie, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis	Idiopathische oder thrombotische thrombozytopenische Purpura	Abstoßung von Leber- und Nierentransplantaten, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
Endokrine Erkrankungen		Schilddrüsenunterfunktion, -überfunktion	Diabetes			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		Dehydratisierung			
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit	Stimmungsänderung, emotionale Störungen, Angstgefühl, Aggression, Nervosität, verminderte Libido	Selbstmordgedanken, Halluzinationen, Zorn	Selbstmordversuch, Psychosen		Manie, bipolare Störungen, Tötungsgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsstörungen	Gedächtnisstörung, Synkope, Schwäche, Migräne, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörung, Alpträume, Schläfrigkeit	Periphere Neuropathie	Koma, Konvulsionen, Fazialislähmung	Zerebrovaskuläre Ischämie	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Augenentzündung, Xerophthalmie	Netzhautblutung	Optikusneuropathie, Papillenödem, Netzhautgefäß-erkrankungen, Retinopathie, Hornhautgeschwür	Sehverlust	Schwere Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths		Vertigo, Ohrenscherzen, Tinnitus	Hörverlust			
Herzerkrankungen		Tachykardie, Herzklopfen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Perikarditis		

Gefäßerkrankungen		Erröten, Hypotonie	Hypertonie	Hirnblutung, Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe, Nasenbluten, Nasopharyngitis, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinitis, Halsschmerzen	Keuchende Atmung	Interstitielle Pneumonitis mit tödlichem Ausgang, Lungenembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Abdominalschmerzen	Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie, Geschwüre im Mund, Zahnfleischbluten, Glossitis, Stomatitis, Blähungen, Verstopfung, trockener Mund	Gastrointestinale Blutungen, Lippenentzündung, Zahnfleischentzündung	Magengeschwür, Pankreatitis		Ischämische Colitis, Colitis ulcerosa, Zungenpigmentierung
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörung	Leberversagen, Cholangitis, Leberverfettung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Dermatitis, Juckreiz, trockene Haut	Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Schuppenflechte, Urticaria, Ekzem, Hauterkrankung, Photosensibilisierungsreaktion, nächtliches Schwitzen			Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskel-Skelettschmerzen, Muskelkrämpfe		Myositis		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Rigor, Schmerzen, Asthenie, Erschöpfung, Irritabilität	Brustschmerzen, grippale Erkrankungen, Unwohlsein, Lethargie, Hitzewallungen, Durst				
Untersuchungen		Gewichtsverlust				
Verletzung und Vergiftung				Überdosierung		

## Laborwerte

In klinischen Studien zu Moderiba in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a konnten abnorme Laborwerte in den meisten Fällen durch Dosisanpassung normalisiert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a und Moderiba kam es bei bis zu 2 % der Patienten zu einem Anstieg der ALT-Werte, der zu einer Dosisanpassung oder zum Absetzen der Therapie führte.

Eine Hämolyse ist die dosislimitierende Toxizität der Ribavirin-Therapie. Bei bis zu 15 % der Patienten, die 48 Wochen mit 1000/1200 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, und bei bis zu 19 % der Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2a wurde eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf <10 g/dl beobachtet. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit 800 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a wiesen 3 % der Patienten eine Abnahme des Hämoglobinspiegels auf <10 g/dl auf. In den meisten Fällen trat der Hämoglobinabfall im Frühstadium der Behandlung auf und stabilisierte sich gleichzeitig mit einem ausgleichenden Anstieg der Retikulozyten.

Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie waren in den meisten Fällen leicht ausgeprägt (WHO-Grad 1). Laborwertveränderungen mit WHO-Grad 2 wurden für Hämoglobin (4 % der Patienten), Leukozyten (24 % der Patienten) und Thrombozyten (2 % der Patienten) beschrieben. Eine mäßige (absolute Neutrophilenzahl (ANC):  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) und schwere (ANC:  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) Neutropenie wurde bei 24 % (216/887) bzw. 5 % (41/887) der Patienten beobachtet, die 48 Wochen mit 1000/1200 mg Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a behandelt wurden.

Eine Erhöhung der Harnsäurewerte und der indirekten Bilirubinwerte verbunden mit einer Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a behandelt wurden. Die Werte kehrten nach Therapieende innerhalb von vier Wochen auf den Ausgangswert zurück. In seltenen Fällen (2/755) war dies mit einer klinischen Manifestation (akute Gicht) verbunden.

#### Laborwerte bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten

Obwohl hämatologische Toxizitäten wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie bei HIV-HCV-Patienten häufiger auftraten, konnten diese in den meisten Fällen durch Dosisanpassung und die Anwendung von Wachstumsfaktoren beherrscht werden und erforderten nur vereinzelt einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung. Eine Verringerung der ANC-Spiegel unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> wurden bei 13 % bzw. 11 % der Patienten beobachtet, die Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Eine Abnahme der Thrombozyten unter 50.000/mm<sup>3</sup> wurde bei 10 % bzw. 8 % der Patienten beobachtet, die Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten. Eine Anämie (Hämoglobin <10 g/dl) wurde bei 7 % bzw. 14 % der Patienten berichtet, die Peginterferon alfa-2a als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie erhielten.

#### **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: 043 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at>

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung von Moderiba berichtet. Hypokalziämie und Hypomagnesiämie wurden bei Personen beobachtet, denen mehr als das Vierfache der empfohlenen Höchstdosis verabreicht wurde. In vielen dieser Fälle war Ribavirin intravenös gegeben worden. Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Ribavirin werden größere Mengen Ribavirin durch Hämodialyse nicht wirksam entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide (exkl. Reverse- Transkriptase-Inhibitoren)

ATC-Code: J05AB04

#### Wirkmechanismus

Ribavirin ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon, das *in vitro* eine Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren aufweist. Der Mechanismus, durch den Ribavirin seine Wirkungen gegenüber HCV entfaltet, ist unbekannt.

Bei auf die Therapie ansprechenden Patienten mit Hepatitis C, die mit 180 µg Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, verläuft die Verringerung der HCV-RNA-Werte zweiphasig. 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 der Verringerung, die während der nächsten 4 bis 16 Wochen andauert. Bei Patienten, die mit der Kombination von Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2a oder Interferon-alfa behandelt wurden, hatte Ribavirin innerhalb der ersten 4 bis 6 Wochen keinen signifikanten Einfluss auf die initiale Viruskinetik.

Eine Monotherapie mit oralen Ribavirin-Formulierungen wurde in verschiedenen klinischen Studien zur Behandlung von chronischer Hepatitis C untersucht. Die Resultate dieser Untersuchungen zeigten, dass die Ribavirin-Monotherapie keine Wirkung im Sinne einer Elimination des Hepatitisvirus (HCV-RNA) oder einer Verbesserung des leberhistologischen Befundes nach 6 bis 12 Behandlungsmonaten und nach 6 Monaten Nachbeobachtung hatte.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Ribavirin in Kombination mit DAA*

Beachten Sie bitte auch die Fachinformation des/der jeweiligen direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel(s) für eine vollständige Beschreibung der klinischen Daten einer solchen Kombination. In der derzeitigen Version der vorliegenden Moderiba-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 behandlungsnaiven Patienten*

In zwei Zulassungsstudien (NV15801 und NV15942) mit insgesamt 2405 Patienten wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a ermittelt. Die Studienpopulation umfasste Interferon-naive Patienten, deren chronische Hepatitis C (CHC) aufgrund nachweisbarer HCV-RNA-Werte im Serum, erhöhter ALT-Werte und einer mit chronischer Hepatitis C übereinstimmenden Leberbiopsie bestätigt wurde. Studie NR15961 umfasste ausschließlich Patienten mit

HIV-HCV-Koinfektion (siehe Tabelle 13). Bei diesen Patienten lag eine stabile HIV-Infektion mit einer durchschnittlichen CD4-T-Zellzahl von ca. 500 Zellen/ $\mu$ l vor.

Studie NV15801 (1121 behandelte Patienten) verglich die Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (180  $\mu$ g einmal wöchentlich) und Ribavirin (1000/1200 mg täglich) mit entweder Peginterferon alfa-2a als Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus Interferon-alfa-2b und Ribavirin. Dabei war die Kombination aus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination aus Interferon-alfa-2b und Ribavirin oder die Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a.

In Studie NV15942 (1284 behandelte Patienten) wurde die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Behandlungszeiträumen (24 Wochen vs. 48 Wochen) und zwei verschiedenen Dosierungen von Ribavirin (800 mg vs. 1000/1200 mg) verglichen.

Für die Behandlungsregime, Dauer der Therapie und Studienergebnissen bei Patienten mit HCV-Monoinfektion und HIV-HCV-Koinfektion siehe die Tabellen 5, 6, 7 und 13. Das virologische Ansprechen war definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze, bestimmt mit dem COBAS AMPLICOR™ HCV Test, Version 2.0 (Nachweisgrenze 100 Kopien/ml entsprechend 50 I.E./ml) und anhaltendes Ansprechen war definiert als eine negative Probe ca. 6 Monate nach Beendigung der Therapie.

**Tabelle 5: Virologisches Ansprechen in der Gesamtpopulation (einschließlich nicht-zirrhatische und zirrhatische Patienten)**

	Studie NV15942		Studie NV15801	
	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g (n=436) <b>48 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g (n=453) <b>48 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Interferon alfa-2b</b> <b>3 MIU</b> (n=444) <b>48 Wochen</b>	
Ansprechen am Ende der Behandlung	68 %	69 %	52 %	
Anhaltendes Ansprechen insgesamt	63 %	54 %*	45 %*	

\*95 % KI (Konfidenzintervall) 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, aufgeschlüsselt nach Genotyp und Viruslast vor der Behandlung sowie nach Genotyp, Viruslast vor der Behandlung und raschem virologischem Ansprechen bis Woche 4 ist in Tabelle 6 bzw. Tabelle 7 zusammengefasst. Die Ergebnisse von Studie NV15942 sind die Basis für die Empfehlung von Behandlungsregimen aufgrund von Genotyp, Viruslast zu Therapiebeginn und virologischem Ansprechen in Woche 4 (siehe Tabellen 1, 6 und 7).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsregimen wurde im Allgemeinen nicht durch das Vorhandensein/Nichtvorhandensein einer Zirrhose beeinflusst. Daher sind die Behandlungsempfehlungen für Genotyp 1, 2 oder 3 unabhängig von diesem Baseline-Charakteristikum.

**Tabelle 6: Anhaltendes virologisches Ansprechen, basierend auf Genotyp und Viruslast nach einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a**

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Ribavirin 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Ribavirin 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Ribavirin 800 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1000/1200 mg & PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 Wochen	Ribavirin 1000/1200 mg & Interferon alfa-2b 3 MIU 48 Wochen
<b>Genotyp 1</b>	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)
<b>Genotyp 2/3</b>	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)
<b>Genotyp 4</b>	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Niedrige Viruslast ≤800.000 I.E./ml; hohe Viruslast > 800.000 I.E./ml

\*Ribavirin 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 Wo vs. Ribavirin 800 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 Wo: Quotenverhältnis (95 % KI) = 1,52 (1,07 bis 2,17) p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = 0,020

†Ribavirin 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 48 Wo vs. Ribavirin 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 µg, 24 Wo: Quotenverhältnis (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 einer Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 untersucht, basierend auf einem anhaltenden raschen virologischen Ansprechen bei Patienten, bei denen ein rasches virologisches Ansprechen in Woche 4 beobachtet wurde (siehe

Tabelle 7).

**Tabelle 7: Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf raschem virologischem Ansprechen in Woche 4 bei Genotyp 1 und 4 nach einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a bei HCV-Patienten**

Studie NV15942		Studie ML17131	
	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>24 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>48 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>24 Wochen</b>
<b>Genotyp 1 RVR</b>	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)
<b>Genotyp 1 Non-RVR</b>	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Niedrige Viruslast	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Hohe Viruslast	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Genotyp 4 Non-RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Niedrige Viruslast ≤800.000 I.E./ml; hohe Viruslast >800.000 I.E./ml

RVR: rasches virologisches Ansprechen (Rapid Viral Response) (HCV-RNA nicht nachweisbar) in Woche 4 und HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 24

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass eine Verkürzung der Therapie auf 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko assoziiert sein kann (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Rückfall des virologischen Ansprechens am Ende der Behandlung von Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen**

	Studie NV15942		Studie NV15801
	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>24 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>48 Wochen</b>	<b>Ribavirin</b> 1000/1200 mg & <b>Peginterferon alfa-2a</b> 180 µg <b>48 Wochen</b>
<b>Genotyp 1 RVR</b>	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Niedrige Viruslast	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Hohe Viruslast	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
<b>Genotyp 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

In Studie NV17317 wurde die Möglichkeit einer Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 untersucht, basierend auf einem anhaltenden raschen virologischen Ansprechen bei Patienten, bei denen ein rasches virologisches Ansprechen in Woche 4 beobachtet wurde (siehe Tabelle 9).

In Studie NV17317 an Patienten mit Infektion vom Genotyp 2 oder 3 erhielten alle Patienten Peginterferon alfa-2a 180 µg subkutan einmal wöchentlich plus 800 mg Ribavirin und wurden randomisiert einer 16 oder 24-wöchigen Behandlung zugeordnet. Insgesamt führte die 16-wöchige Behandlung zu einem geringeren anhaltenden virologischen Ansprechen (65 %) als die 24-wöchige Behandlung (76 %) (p<0,0001).

Das in einer 16 bzw. 24-wöchigen Behandlung erzielte anhaltende virologische Ansprechen wurde auch in einer retrospektiven Untergruppen-Analyse derjenigen Patienten untersucht, die in Woche 4 HCV-RNA-negativ waren und zu Behandlungsbeginn eine niedrige Viruslast hatten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Anhaltendes virologisches Ansprechen insgesamt und basierend auf einem raschen virologischen Ansprechen in Woche 4 von Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a**

Studie NV17317				
	Ribavirin 800 mg und Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 Wochen	Ribavirin 800 mg und Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Behandlungsdifferenz 95 % KI	p-Wert
<b>Genotyp 2 oder 3</b>	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % (-15,5 %; - 0,06 %)	p<0,0001
<b>Genotyp 2 oder 3 RVR</b>	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 I.E./ml bei Behandlungsbeginn; hohe Viruslast >800.000 I.E./ml bei Behandlungsbeginn  
RVR = rasches virologisches Ansprechen (Rapid Viral Response) (HCV-RNA-negativ) in Woche 4

Gegenwärtig ist unklar, ob eine höhere Ribavirin-Dosis (z. B. 1000/1200 mg/Tag abhängig vom Körpergewicht) höhere SVR-Raten ergibt als eine Dosis von 800 mg/Tag, wenn die Behandlungsdauer auf 16 Wochen verkürzt wird.

Die Daten weisen darauf hin, dass eine Verkürzung der Therapie auf 16 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko assoziiert ist (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Rückfall des virologischen Ansprechen nach Ende der Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und raschem virologischem Ansprechen**

Studie NV17317				
	Ribavirin 800 mg und Peginterferon alfa-2a 180 µg 16 Wochen	Ribavirin 800 mg und Peginterferon alfa-2a 180 µg 24 Wochen	Behandlungsdifferenz 95 % KI	p-Wert
<b>Genotyp 2 oder 3 RVR</b>	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

### Chronische Hepatitis C bei vorherigen Non-Respondern

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

- 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 (1000 oder 1200 mg/Tag) in Kombination mit Peginterferon alfa-2a. Alle Behandlungsarme schlossen eine behandlungsfreie Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen ein.

Eine multiple Regressionsanalyse und gepoolte Gruppenanalyse, bei denen der Einfluss der Behandlungsdauer und der Verwendung einer Induktionsdosis untersucht wurden, zeigten klar, dass eine Behandlungsdauer von 72 Wochen ausschlaggebend für ein anhaltendes virologisches Ansprechen war. Die Unterschiede im anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) aufgeschlüsselt nach Behandlungsdauer, Demografie und bestem Ansprechen auf frühere Behandlung sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Virologisches Ansprechen (VR) in Woche 12 und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die nicht auf eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin angesprochen hatten und nach Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a ein virologisches Ansprechen in Woche 12 zeigen**

	<b>Ribavirin 1000/1200 mg &amp; Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 oder 48 Wochen (n = 942) Pat. mit VR in Wo 12<sup>a</sup>  (n = 876)</b>	<b>Ribavirin 1000/1200 mg &amp; Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 72 Wochen (n = 473) SVR bei Pat. mit VR in Wo 12<sup>b</sup> (n = 100)</b>	<b>Ribavirin 1000/1200 mg &amp; Peginterferon alfa-2a 360/180 oder 180 µg 48 Wochen (n = 469) SVR bei Pat. mit VR in Wo 12<sup>b</sup> (n = 57)</b>
<b>Insgesamt</b>	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Niedrige Viruslast	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Hohe Viruslast	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
<b>Genotyp 1/4</b>	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Niedrige Viruslast	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Hohe Viruslast	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
<b>Genotyp 2/3</b>	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niedrige Viruslast	(2/5)	-	(1/2)
Hohe Viruslast	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Zirrrose-Status</b>			
Zirrhotisch	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nicht-zirrhotisch	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
<b>Bestes Ansprechen auf frühere Behandlung</b>			
Verringerung der HCV-RNA um $\geq 2\log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Verringerung der HCV-RNA um $< 2\log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)

Kein bestes früheres Ansprechen	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)
---------------------------------	---------------	--------------	-------------

Hohe Viruslast >800.000 I.E./ml, niedrige Viruslast ≤ 800.000 I.E./ml.

<sup>a</sup>Patienten, bei denen in Woche 12 eine Virussuppression vorlag (HCV-RNA nicht nachweisbar, <50 I.E./ml), wurden als Patienten mit virologischem Ansprechen in Woche 12 eingestuft. Patienten, für die keine HCV-RNA-Ergebnisse aus Woche 12 vorlagen, wurden nicht in die Analyse einbezogen.

<sup>b</sup>Patienten, bei denen in Woche 12 eine Virussuppression vorlag, für die aber keine HCV-RNA-Ergebnisse am Ende der Nachbeobachtungszeit vorlagen, wurden als Non-Responder eingestuft.

In der HALT-C-Studie wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die nicht auf eine frühere Behandlung mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa als Monotherapie oder kombiniert mit Ribavirin angesprochen hatten, mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und Ribavirin 1000/1200 mg täglich behandelt. Patienten, bei denen nach 20 Behandlungswochen keine HCV-RNA nachweisbar war, wurden bis zu einer Gesamtdauer von 48 Wochen mit der Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin weiterbehandelt und dann nach dem Ende der Behandlung 24 Wochen lang weiterbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden virologischen Ansprechens variierte in Abhängigkeit vom früheren Behandlungsregime (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Anhaltendes virologisches Ansprechen in der HALT-C-Studie aufgeschlüsselt nach bei Non-Respondern angewendeten früheren Behandlungsregimen**

Frühere Behandlung	Ribavirin 1000/1200 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 normalen ALT-Werten*

In Studie NR16071 wurden HCV-Patienten mit normalen ALT-Werten randomisiert einer 24 bzw. 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche plus einer Ribavirin-Dosis von 800 mg/Tag, auf die eine behandlungsfreie Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen folgte, oder einer unbehandelten Kontrollgruppe für die Dauer von 72 Wochen zugeordnet. Die in den Behandlungsgruppen dieser Studie gemeldeten SVR-Werte (Sustained Viral Response = anhaltendes virologisches Ansprechen) waren denjenigen in den entsprechenden Behandlungsgruppen der Studie NV15942 ähnlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

In der präfarmakokinetischen Studie CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) erhielten 65 Kinder und Jugendliche (6 bis 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion 24 Wochen lang (Genotyp 2 und 3) bzw. 48 Wochen lang (alle anderen Genotypen) Peginterferon alfa-2a 100 µg/m<sup>2</sup> subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg/Tag. Vorläufige und begrenzte Sicherheitsdaten ergaben keine offensichtliche Abweichung von dem bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion. Bedeutsam war jedoch, dass keine potentiellen Auswirkungen auf das Wachstum berichtet wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse waren ähnlich wie die bei Erwachsenen.

### HIV-HCV-koinfizierte Patienten

Das virologischen Ansprechen von HIV-HCV-koinfizierten Patienten unter Kombinationstherapie von Ribavirin und Peginterferon alfa-2a, aufgeschlüsselt nach Genotyp und Viruslast vor der Behandlung, ist in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13: Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf Genotyp und Viruslast zu Therapiebeginn von HIV-HCV-koinfizierten Patienten nach einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a**

	Studie NR15961		
	Interferon alfa-2a 3 MIU & Ribavirin 800 mg 48 Wochen	Peginterferon alfa-2a 180 µg & Placebo 48 Wochen	Peginterferon alfa-2a 180 µg & Ribavirin 800 mg 48 Wochen
<b>Alle Patienten</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	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)
<b>Genotyp 2/3</b>	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 I.E./ml; hohe Viruslast > 800.000 I.E./ml

\* Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU + Ribavirin 800 mg: Quotenverhältnis (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: Quotenverhältnis (95% KI) = 2,89 (1,93 bis 4,32), p-Wert (stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test) = < 0,0001

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

Eine darauffolgende Studie (NV18209) mit Patienten, die mit HCV Genotyp 1 und HIV koinfiziert waren, verglich die Behandlung mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche und entweder 800 mg oder 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg)) täglich über 48 Wochen. Die Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit nicht statistisch gepowert. Die Sicherheitsprofile in beiden Ribavirin-Gruppen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin überein und zeigten keine relevanten Unterschiede, mit Ausnahme einer geringfügigen Zunahme von Anämien im hochdosierten Ribavirin-Arm.

### Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2a

Die therapeutische Wirksamkeit von Interferon alfa-2a als Monotherapie und in Kombination mit oral angewendetem Ribavirin wurde in klinischen Studien mit naiven (zuvor unbehandelten) Patienten und Patienten mit rezidivierender Erkrankung untersucht, die an virologisch, biochemisch und histologisch dokumentierter chronischer Hepatitis C litten. Sechs Monate nach Abschluss der Therapie wurden das andauernde biochemische und virologische Ansprechen sowie die histologische Verbesserung beurteilt.

Bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung wurde eine statistisch signifikante 10-fache Zunahme (von 4 % auf 43 %; p < 0,01) des andauernden virologischen und biochemischen Ansprechens beobachtet

(M23136; n = 99). Das günstige Profil der Kombinationstherapie spiegelte sich auch in den Ansprechraten in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp oder der Viruslast vor Therapiebeginn wider. In den Behandlungsarmen mit der Kombinationstherapie bzw. der Interferon-Monotherapie betrug die anhaltende Ansprechrate bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 28 % gegenüber 0 % und bei Nicht-Genotyp-1-Patienten 58 % gegenüber 8 %. Zudem fiel auch die histologische Verbesserung zugunsten der Kombinationstherapie aus. Eine kleine veröffentlichte Studie an naiven Patienten (n = 40) lieferte unterstützende günstige Ergebnisse (Monotherapie vs. Kombinationstherapie; 6 % gegenüber 48 %,  $p < 0,04$ ) bei der Anwendung von Interferon alfa-2a (3 MIU dreimal pro Woche) mit Ribavirin.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ribavirin wird nach oraler Einnahme einer Einzeldosis schnell resorbiert (mediane  $T_{max} = 1-2$  Stunden). Nach einer Einzeldosis Ribavirin lag die mittlere terminale Halbwertszeit von Ribavirin bei 140 bis 160 Stunden. Daten aus der Literatur weisen darauf hin, dass Ribavirin umfassend resorbiert wird, wobei ca. 10 % einer radioaktiv markierten Dosis im Stuhl ausgeschieden werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt jedoch ca. 45 %-65 %, was auf den First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein scheint. Das Verhältnis zwischen der Dosis und der  $AUC_{0-\infty}$  nach Einzeldosen von 200 bis 1200 mg Ribavirin ist annähernd linear. Nach einer Einzeldosis von 600 mg Ribavirin lag die mittlere orale Clearance von Ribavirin bei 22 bis 29 l/h. Das Verteilungsvolumen nach Anwendung von Ribavirin beträgt ca. 4500 Liter. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Nach oralen Einzeldosen zeigte Ribavirin eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität (intraindividuelle Variabilität von  $\leq 25$  % bei  $AUC$  und  $C_{max}$ ), die ihre Ursache in dem extensiven First-Pass-Metabolismus und dem Transfer innerhalb und außerhalb des Blutkompartimentes haben könnte.

Der Transport von Ribavirin in Nicht-Plasma-Kompartimenten wurde sehr umfangreich an Erythrozyten untersucht. Dabei wurde nachgewiesen, dass dieser 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 der Ribavirin-Konzentration im Vollblut und Plasma beträgt ca. 60:1. Das überschüssige Ribavirin im Vollblut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden sequestriert in Erythrozyten vor.

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

Aufgrund von in der Literatur verfügbaren Daten kommt es nach Mehrfachdosierung zu einer beträchtlichen Akkumulation von Ribavirin im Plasma, wobei die  $AUC_{12hr}$  der Mehrfachdosis das 6-Fache der Einzeldosis beträgt. Nach oraler Einnahme von 600 mg zweimal täglich wurde ein Steady-State nach ca. 4 Wochen erreicht, wobei die mittlere Plasmakonzentration im Steady-State etwa 2200 ng/ml betrug. Nach Absetzen der Therapie betrug die Halbwertszeit ungefähr 300 Stunden, was vermutlich die langsame Elimination aus Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

### Wechselwirkungen mit Nahrung

Die Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ribavirin wurde durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit erhöht. Verglichen mit einer Einnahme auf nüchternen Magen stiegen die Ribavirin-Expositionsparameter  $AUC_{(0-192h)}$  und  $C_{max}$  um 42 % bzw. 66 %, wenn Ribavirin mit einem fettreichen Frühstück eingenommen wurde. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist unbekannt. Die Ribavirin-Exposition nach Mehrfachdosierung bei der Einnahme mit Nahrung war bei Patienten, die Peginterferon alfa-2a und Ribavirin bzw. Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, vergleichbar. Um optimale Ribavirin-Plasmakonzentrationen zu erzielen, wird empfohlen, Ribavirin mit Nahrung einzunehmen.

### Nierenfunktion

Die scheinbare Clearance von Ribavirin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $< 50$  ml/min, einschließlich ESRD-Patienten unter chronischer Hämodialyse, verringert und beträgt rund 30 % des Werts von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In einer kleinen Studie mit Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/min), die reduzierte tägliche Dosen von 600 mg bzw. 400 mg Ribavirin erhielten, war die Ribavirin-Plasmaexposition (AUC) 20-30 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $> 80$  ml/min), die die Ribavirin-Standarddosis erhielten. Bei ESRD-Patienten unter chronischer Hämodialyse, die 200 mg Ribavirin täglich erhielten, wurde eine mittlere Plasmaverfügbarkeit von Ribavirin (AUC) gemessen, die etwa 20 % niedriger war als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die eine Standarddosis von 1000/1200 mg Ribavirin täglich erhielten. Das Extraktionsverhältnis von Ribavirin im Plasma bei der Hämodialyse beträgt ca. 50 %; aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Ribavirin werden jedoch signifikante Mengen Ribavirin bei der Hämodialyse nicht effektiv aus dem Körper entfernt. Vermehrte Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet, die mit den in dieser Studie untersuchten Dosen behandelt wurden.

Aufgrund von pharmakokinetischen Modellen und Simulationen werden bei Patienten mit signifikanten Störungen der Nierenfunktion 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 einer Ribavirin-Einzeldosis ist bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A, B oder C) ähnlich wie die Pharmakokinetik bei normalen Kontrollpersonen.

### Anwendung bei älteren Patienten über 65 Jahren

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Bewertungen bei älteren Patienten durchgeführt. In einer veröffentlichten populationspharmakokinetischen Studie war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

### Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren

Bitte beachten Sie die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Moderiba in dieser Patientengruppe zugelassen sind. Bei Patienten unter 18 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Analysen mit Ribavirin durchgeführt.

### Populationspharmakokinetik

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde anhand der Plasmakonzentrationswerte aus fünf klinischen Studien durchgeführt. Während im Clearance-Modell Körpergewicht und Rasse statisch signifikante Kovariablen waren, war nur der Einfluss des Körpergewichts klinisch signifikant. Die Clearance stieg in Abhängigkeit vom Körpergewicht und über einen Gewichtsbereich von 44 bis 155 kg wurden Schwankungen zwischen 17,7 und 24,8 l/h prognostiziert. Die Kreatinin-Clearance (bis zu nur 34 ml/min) hatte keinen Einfluss auf die Ribavirin-Clearance.

## Übergang in die Samenflüssigkeit

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, an denen adäquate Studien durchgeführt wurden, bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis als embryotoxisch und/oder teratogen erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Augen, Kiefer, Gliedmaßen, Skelett und Gastrointestinaltrakt wurden festgestellt. Die Häufigkeit und der Schweregrad der teratogenen Wirkungen nahmen mit steigender Dosis zu. Das Überleben der Feten und Nachkommenschaft war reduziert.

Ein Primärziel der Toxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien, einschließlich Studien an Hunden und Affen, waren die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Abbruch der Therapie rasch reversibel. In der subchronischen Studie wurde eine hypoplastische Anämie ausschließlich bei Ratten bei der hohen Dosierung von 160 mg/kg/Tag beobachtet.

Verminderte Leukozyten- und/oder Lymphozytenwerte wurden durchgehend in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung von Ribavirin an Nagetiere und Hunde sowie vorübergehend bei Affen festgestellt, denen Ribavirin in der subchronischen Studie verabreicht wurde. Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Ratten zeigten eine lymphatische Depletion der Thymusdrüse und/oder eine Depletion der thymusabhängigen Bereiche der Milz (periarteriolen lymphatische Scheiden, weiße Milzpulpa) sowie der mesenterialen Lymphknoten. Nach wiederholter Verabreichung von Ribavirin bei Hunden wurden eine vermehrte Dilatation/Nekrose der intestinalen Duodenum-Krypten sowie eine chronische Entzündung des Dünndarms und Erosion des Ileums beobachtet.

In Studien mit wiederholter Dosierung an Mäusen, in denen Ribavirin-induzierte Auswirkungen auf Testes und Sperma untersucht wurden, traten Spermien-Anomalien bei weit unter der therapeutischen Dosis liegenden Dosierungen auf. Nach Absetzen der Behandlung trat innerhalb von ein oder zwei spermatogenen Zyklen eine im Wesentlichen vollständige Erholung von der Ribavirin-induzierten Toxizität ein.

Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin ein gewisses genotoxisches Potenzial hat. In einem *In-vitro*-Transformationstest zeigte Ribavirin eine Aktivität. *In vivo* wurde im Maus-Mikronukleus-Test eine Genotoxizität beobachtet. Ein Dominant-Letal-Test bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass eventuelle bei Ratten auftretende Mutationen nicht durch männliche Gameten weitergegeben werden. Es ist möglich, dass Ribavirin beim Menschen karzinogen wirkt.

Bei Affen bewirkte die Verabreichung der Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa-2a keine unerwartete Toxizität. Die bedeutendste therapiebedingte Veränderung 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

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium

Povidon  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Carnaubawachs

Zusätzlich bei 200 mg:  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Zusätzlich bei 400 mg und 600 mg:  
Brilliantblau FCF, Aluminiumsalz (E 133)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Dieses Arzneimittel erfordert keine besondere Lagertemperatur.  
Flasche gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Moderiba Filmtabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesicherten Schraubverschlüssen aus Polypropylen erhältlich.

Packungsgröße:

200 mg: Packung mit je 168 Filmtabletten.

400 mg: Packung mit je 56 Filmtabletten.

600 mg: Packung mit je 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Aufgrund des teratogenen Risikos von Ribavirin dürfen die Tabletten nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie GmbH  
Lemböckgasse 61/3. OG  
1230 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

200 mg: 1-29851  
400 mg: 1-29852  
600 mg: 1-29853

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25. November 2010/10. April 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2017

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten