

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribavirin 1A Pharma 200 mg - Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weiß, mit dem Aufdruck Ribavirin 200 mg auf der Kappe und GG 608 auf dem Kapselkörper in blauer Tinte, gefüllt mit cremefarbenem Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### 3-fach-Kombinationstherapie

Ribavirin 1A Pharma wird, in Kombination mit Boceprevir und Peginterferon alfa-2b, angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben. Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Peginterferon alfa-2b und Boceprevir, wenn Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

#### Therapie mit zwei Arzneimitteln (Duale Therapie)

Ribavirin 1A Pharma wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin 1A Pharma-Monotherapie darf nicht angewendet werden.

Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Interferon alfa-2b und Peginterferon alfa-2b, wenn Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

Es liegen keine Informationen zur Sicherheit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin 1A Pharma mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor.

#### Nicht vorbehandelte (naive) Patienten

*Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter):* Ribavirin 1A Pharma wird angewendet für:

- 3-fach-Kombinationstherapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Boceprevir zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung.
- Duale Therapie - in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-positiv sind.

- Duale Therapie – in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung einer CHC-Infektion bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder klinisch stabiler HIV-Co-Infektion (siehe Abschnitt 4.4).

#### Duale Therapie

*Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche* Ribavirin 1A Pharma ist, in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Vorbehandelte Patienten

*Erwachsene Patienten:* Ribavirin 1A Pharma wird angewendet für die

- 3-fach-Kombinationstherapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Boceprevir zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung.
- Duale Therapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).
- Duale Therapie - in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Ribavirin 1A Pharma muss entweder in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b (duale Therapie) oder bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Boceprevir und Peginterferon alfa-2b (3-fach-Kombinationstherapie) angewendet werden.

Die Fachinformationen zu Boceprevir, Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b sind für Informationen zur Verschreibung des jeweiligen Produktes ebenfalls zu beachten.

#### Zu verabreichende Dosierung

Die Dosierung von Ribavirin 1A Pharma basiert auf dem Körpergewicht des Patienten. Die Ribavirin 1A Pharma-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

#### **Erwachsene:**

Die Ribavirin 1A Pharma Dosierung basiert auf dem Gewicht des Patienten (**Tabelle 1**).

Ribavirin 1A Pharma muss entweder in Kombination mit Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) oder Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl der Kombinations-Dosierungsschemata hängt von der Charakteristik des Patienten ab. Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Sicherheit und Wirksamkeit der

Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt 5.1). Beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir für detaillierte Informationen zur Anwendung von Boceprevir im Rahmen einer 3-fach-Kombinationstherapie.

<b>Tabelle 1. Ribavirin 1A Pharma-Dosierung basierend auf dem Körpergewicht bei HCV mono-infizierten oder HCV/HIV-co-infizierten Patienten unabhängig vom Genotyp</b>		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Ribavirin 1A Pharma - Dosis	Anzahl 200-mg-Kapseln
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 – 80	1000 mg	5 <sup>b</sup>
81 - 105	1200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1400 mg	7 <sup>d</sup>

- a: 2 morgens, 2 abends
- b: 2 morgens, 3 abends
- c: 3 morgens, 3 abends
- d: 3 morgens, 4 abends

Ribavirin 1A Pharma Kapseln in Kombination mit Boceprevir und Peginterferon alfa-2b oder mit Peginterferon alfa-2b:

*Dauer der Behandlung – Naive Patienten*

*3-fach-Kombinationstherapie:*

Beachten Sie die Fachinformationen zu Boceprevir und Peginterferon alfa-2b.

*Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b:*

*Vorhersagbarkeit eines anhaltenden virologischen Ansprechens:* Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 4 oder 12 noch einen nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel oder kein angemessenes virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen, und ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

- Genotyp 1:
  - Bei Patienten, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
  - Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert  $\geq 2$  log reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sind in Woche 24 erneut zu untersuchen und sollten, sofern keine HCV-RNA nachweisbar ist, den kompletten Behandlungszyklus fortsetzen (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen). Ist jedoch in Behandlungswoche 24 noch HCV-RNA nachweisbar, ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen.
  - In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml), die in der 4. Behandlungswoche HCV-RNA-negativ werden und auch noch in der Behandlungswoche 24 HCV-RNA-negativ sind, kann die Behandlung nach diesem 24-Wochen-Zyklus entweder beendet oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden (d.h. 48 Wochen Gesamtbehandlungsdauer). Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer höheren Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).
- Genotyp 2 oder 3: Es wird empfohlen, dass alle Patienten für 24 Wochen mit einer dualen Therapie behandelt werden, außer HCV/HIV co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollten.
- Genotyp 4: Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Studien (n=66) legen

nahe, dass diese so lange mit einer dualen Therapie behandelt werden wie die Genotyp 1-Patienten.

#### *Dauer der Behandlung – naive HCV/HIV-co-infizierte Patienten*

##### *Duale Therapie:*

Die empfohlene Behandlungsdauer mit gewichtsbezogen dosiertem Ribavirin 1A Pharma (siehe **Tabelle 1**) bei HCV/HIV co-infizierten Patienten beträgt unabhängig vom Genotyp 48 Wochen bei einer dualen Therapie.

#### *Vorhersagbarkeit des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens bei naiver HCV/HIV Co-Infektion*

Ein frühes virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als eine 2 log-Abnahme der Viruslast oder nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, zeigte sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen. Der negative prädiktive Wert für ein anhaltendes Ansprechen bei HCV/HIV co-infizierten Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, betrug 99 % (67/68; Studie 1) (siehe Abschnitt 5.1). Ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (52/104; Studie 1) wurde bei HCV/HIV co-infizierten Patienten beobachtet, die die duale Therapie erhielten.

#### *Dauer der Behandlung – Re-therapierte Patienten*

##### *3-fach-Kombinationstherapie*

Beachten Sie die Fachinformationen zu Boceprevir und Peginterferon alfa-2b.

##### *Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b:*

Vorhersagbarkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen: Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, 48 Wochen lang mit der dualen Therapie therapiert werden. Bei erneut behandelten Patienten, die dieses virologische Ansprechen (d. h. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) in Woche 12 verfehlen, ist es unwahrscheinlich, dass sie nach 48 Wochen Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Eine Dauer der Re-Therapie von mehr als 48 Wochen wurde bei Non-Responder-Patienten mit Genotyp 1 mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin nicht untersucht.

#### Ribavirin 1A Pharma Kapseln in Kombination mit Interferon alfa-2b (nur bei dualer Therapie):

##### *Dauer der Behandlung mit Interferonalfa-2b:*

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

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

#### **Kinder und Jugendliche (duale Therapie):**

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, nehmen Sie bitte Bezug zur Fachinformation von Ribavirin Lösung zum Einnehmen.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird für Ribavirin 1A Pharma anhand des Körpergewichts und für Peginterferon alfa-2b und Interferon alfa-2b anhand der Körperoberfläche bestimmt.

*Bei Kindern und Jugendlichen anzuwendende Dosierung für die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b:*

Die empfohlene Dosis von Peginterferon alfa-2b beträgt 60 µg/m<sup>2</sup>/Woche subkutan in Kombination mit Ribavirin 1A Pharma 15 mg/kg/Tag (**Tabelle 2**).

*Bei Kindern und Jugendlichen anzuwendende Dosierung für die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b:*

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

<b>Tabelle 2.</b> Ribavirin 1A Pharma-Dosierung basierend auf dem Körpergewicht bei Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen		
Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Dosis	Anzahl 200-mg-Kapseln
47 - 49	600 mg	3 Kapseln <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 Kapseln <sup>b</sup>
> 65	Siehe Dosierungstabelle für Erwachsene ( <b>Tabelle 1</b> )	

a: 1 morgens, 2 abends

b: 2 morgens, 2 abends

*Dauer der Behandlung bei Kindern und Jugendlichen*

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer mit einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin 1A Pharma) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b (pegyliert oder nicht pegyliert) und Ribavirin 1A Pharma bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCVRNA in Woche 12 um < 2 log<sub>10</sub> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Behandlungsdauer mit einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- Genotyp 4: In der klinischen Studie mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin 1A Pharma wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer mit einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen, die Peginterferon alfa-2b/Ribavirin 1A Pharma erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log<sub>10</sub> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

**Dosierungsänderung für alle Patienten**

*Kombinationstherapie:*

Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Kombinationsbehandlung mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bzw. mit Ribavirin 1A Pharma, Peginterferon alfa-2b und Boceprevir auf, ist die Dosierung wie in Tabelle 3 angegeben entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Eine Dosisreduzierung von Boceprevir wird nicht empfohlen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt (siehe Richtlinien zur Dosierungsänderung, Tabelle 3). Da die Einhaltung der empfohlenen Dosierung für den Erfolg der Therapie wichtig sein kann, sollte die Dosis so nah wie möglich an der empfohlenen Standarddosis gehalten werden. Der potentielle negative Einfluss einer Dosisreduktion von Ribavirin auf die Wirksamkeit konnte nicht ausgeschlossen werden.

<b>Tabelle 3.</b> Richtlinien für die Dosierungsänderung im Rahmen einer Kombinationstherapie auf Grundlage von Laborparametern			
<u>Laborwerte</u>	Nur die tägliche Ribavirin 1A Pharma-Dosis reduzieren (siehe Anmerkung 1), wenn:	Nur die Dosis von Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b reduzieren (siehe Anmerkung 2), wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn der unten stehende Wert gemessen wird: **
Hämoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder und Jugendliche: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt 4.4)	Abnahme des Hämoglobins $\geq 2$ g/dl über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		< 12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrophile	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Thrombozyten	-	< $50 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $70 \times 10^9/l$ (Kinder und Jugendliche)	< $25 \times 10^9/l$ (Erwachsene) < $50 \times 10^9/l$ (Kinder und Jugendliche)
Bilirubin – Direkt	-	-	$2,5 \times \text{ONG}^*$
Bilirubin – Indirekt	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (Erwachsene) > 5 mg/dl (über > 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Interferon alfa-2b behandelt werden) oder > 4 mg/dl (über > 4 Wochen) (Kinder und Jugendliche, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt werden)

Serum-Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin-Clearance	-	-	Ribavirin 1A Pharma absetzen, wenn KrCl < 50 ml/Minute
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)	-	-	2 x Ausgangswert und > 10 x ONG* oder 2 x Ausgangswert und > 10 x ONG*

\* Obere Normgrenze

\*\* Zur Dosisanpassung und zum Absetzen der Behandlung siehe Fachinformation für pegyliertes Interferon alfa-2b und Interferon alfa-2b.

Anmerkung 1: Bei erwachsenen Patienten beträgt die erste Ribavirin 1A Pharma-Dosisreduktion 200 mg/Tag (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, bei denen die Dosisreduktion 400 mg/Tag betragen sollte). Falls notwendig ist eine zweite Ribavirin 1A Pharma-Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Ribavirin 1A Pharma-Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b behandelt werden, ist die Ribavirin 1A Pharma-Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Ribavirin 1A Pharma-Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

Anmerkung 2: Bei erwachsenen Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Peginterferon alfa-2b in einer ersten Dosisreduktion auf 1 µg/kg/Woche zu reduzieren. Falls notwendig ist eine zweite Peginterferon alfa-2b-Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/Woche vorzunehmen. Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Peginterferon alfa-2b in einer ersten Dosisreduktion auf 40 µg/m<sup>2</sup>/Woche und in einer zweiten Dosisreduktion auf 20 µg/m<sup>2</sup>/Woche zu senken. Bei erwachsenen Patienten, Kindern und jugendlichen Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Dosis von Interferon alfa-2b auf die Hälfte zu reduzieren.

### **Besondere Behandlungsgruppen**

*Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:* Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund einer offensichtlichen Verminderung der Kreatinin-Clearance verändert (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Ribavirin 1A Pharma zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin 1A Pharma behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten noch engmaschiger auf die Entwicklung einer Anämie hin kontrolliert werden. Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf > 2,0 mg/dl steigt (**Tabelle 3**), müssen Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b/Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

*Anwendung bei Leberfunktionsstörungen:* Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Ribavirin 1A Pharma bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig. Die Anwendung von Ribavirin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder dekompensierter Zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Anwendung in der Geriatrie (≥ 65 Jahre):* Anscheinend gibt es keine signifikante, altersbedingte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ribavirin. Trotzdem muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit Ribavirin 1A Pharma untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:* Ribavirin 1A Pharma kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform basiert auf individuellen Merkmalen des Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin 1A Pharma mit anderen Formen von Interferonen (d.h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

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

#### **Art der Anwendung:**

Ribavirin 1A Pharma ist oral anzuwenden. Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung oder Handhabung zu beachten.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3). Mit Ribavirin 1A Pharma darf solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillzeit.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schweren, stark schwächenden Erkrankungen.
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/Minute und/oder dialysepflichtige Patienten.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klassifikation B oder C) oder dekompensierte Leberzirrhose.
- Hämoglobinopathien (z.B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).
- Die Therapie mit Peginterferon alfa-2b ist bei HCV/HIV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert von ≥ 6 kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche:

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

Aufgrund der gleichzeitigen Verabreichung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b:

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte

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

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während einer Ribavirin 1A Pharma-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b und auch nach

Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störung, Manie, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen eng überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

*Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen:* Falls die Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:**

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

### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurden bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Hemmung des Wachstums beobachtet.

Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine beträchtliche Wachstumshemmung hin. 32 % (30/94) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Therapieende eine Abnahme > 15 Perzentilen in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen zudem auf eine beachtliche Wachstumshemmung (Abnahme > 15 Perzentilen in der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % (n=20) der Kinder hin, obwohl deren Behandlung bereits mehr als 5 Jahre zurück liegt. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

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

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

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, konnte im Rahmen der 5-jährigen Nachbeobachtungsstudie kein Hinweis auf Langzeitfolgen auf die Geschlechtsreife festgestellt werden.

Den Ergebnissen klinischer Studien zufolge ist Ribavirin als Monotherapie nicht wirksam und Ribavirin 1A Pharma darf daher nicht alleine angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie wurde nur für Ribavirin zusammen mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b-Injektionslösung nachgewiesen.

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

**Hämolyse:** Bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und bei 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Ribavirin 1A Pharma zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Ribavirin 1A Pharma bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe

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

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

Akute Überempfindlichkeitsreaktion: Tritt eine akute Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) auf, muss Ribavirin 1A Pharma unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Ein vorübergehendes Auftreten von Hautausschlägen erfordert keine Unterbrechung der Therapie.

Augenveränderungen: Ribavirin wird als Kombinationstherapie mit alfa Interferonen angewendet. Von Retinopathie, einschließlich retinaler Hämorrhagien, Retina-Exsudaten, Papillenödem, optischer Neuropathie und retinalem Arterien- oder Venenverschluss, die in einem Verlust des Sehvermögens resultieren kann, wurde in der Kombinationstherapie mit alfa Interferonen selten berichtet. Alle Patienten sollten bei Therapiebeginn einer Augenuntersuchung unterzogen werden. Jeder Patient, der über eine Verminderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, ist einer sofortigen und vollständigen Augenuntersuchung zu unterziehen. Patienten mit vorbestehenden ophthalmologischen Erkrankungen (z.B. diabetischer oder hypertensiver Retinopathie) sollten während der Kombinationstherapie mit alfa Interferonen periodischen ophthalmologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei Patienten mit Neuentwicklung oder Verschlechterung ophthalmologischer Erkrankungen ist die Kombinationstherapie mit alfa Interferonen abzubrechen.

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

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

#### Zusätzliche Überwachung der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen

Annähernd 12 %-21 % der Kinder, die mit Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b (pegyliert und nichtpegyliert) behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werte. Weitere ca. 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Interferon alfa-2b-Therapie muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht-pegyliert)-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b und während der Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon

alfa-2b sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### HCV/HIV-Koinfektion:

##### Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose:

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

- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin 1A Pharma und Didanosin wird aufgrund des Risikos für eine mitochondriale Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin 1A Pharma und Stavudin sollte vermieden werden, um das Risiko einer überlappenden mitochondrialen Toxizität zu begrenzen.

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

Co-infizierte Patienten, die sowohl eine antiretrovirale (ARV) Behandlung als auch eine Behandlung gegen die Hepatitis erhalten, sind insbesondere hinsichtlich ihrer Leberfunktion streng zu überwachen.

Bei Entwicklung einer Leberdekomensation sollte die Hepatitis-Therapie sofort abgebrochen und die ARV-Therapie neu überdacht werden.

##### Hämatologische Auffälligkeiten bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:

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

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

##### Patienten mit niedrigen CD4-Werten:

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

Bitte beachten Sie die entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung angewendet werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.



Auftretens einer Myelotoxizität sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Außer mit Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b und Antazida wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Ribavirin 1A Pharma und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Interferon alfa-2b: Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

Antazida: Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin 600 mg wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert.  $AUC_{0-12h}$  nahm um 14 % ab.

Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird jedoch als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga: Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. In vitro erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten von Purin-Nukleosiden. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Purin-Nukleosid-Analoga (z.B. Didanosin oder Abacavir) induzierten Laktatazidose erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin 1A Pharma und Didanosin wird nicht empfohlen. Es gab Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, insbesondere Laktatazidose und Pankreatitis, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Jegliche mögliche Wechselwirkung kann bis zu zwei Monate (fünf Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Absetzen der Therapie mit Ribavirin 1A Pharma aufgrund der langen Halbwertszeit anhalten (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

*Weibliche Patienten:* Ribavirin 1A Pharma darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.3). Mit der Ribavirin 1A Pharma-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen

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

*Männliche Patienten und deren Partnerinnen:* Besondere Aufmerksamkeit ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Ribavirin 1A Pharma einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3). Ribavirin kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Ribavirin seine potentiellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch auf den menschlichen Embryo/Fetus ausübt. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Ribavirin-Belastung väterlicherseits, weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur breiten Bevölkerung, noch irgendein spezifisches Missbildungsmuster zeigten, muss entweder männlichen Patienten oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter zu einer wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma sowie einschließlich der sieben Monate nach Beendigung der Therapie dringend geraten werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Ribavirin auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

#### *Schwangerschaft*

Die Anwendung von Ribavirin 1A Pharma während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

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

#### *Fertilität*

Präklinische Daten:

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

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

Ribavirin 1A Pharma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aber das in Kombination gegebene Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b kann eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### **Erwachsene:**

*3-fach-Kombinationstherapie*

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

### Duale Therapie

Die Sicherheit von Ribavirin 1A Pharma Kapseln wurde aus Daten von vier klinischen Studien an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naive Patienten) ermittelt: Zwei Studien untersuchten Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Interferon alfa-2b, zwei Studien untersuchten Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b.

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

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

<b>Tabelle 4.</b> In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Ribavirin mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion (einschließlich Sepsis), Pilzinfektion, Influenza, Atemwegsinfektion, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion an der Injektionsstelle, Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasie, nicht näher bezeichnet
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Sehr selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuauftreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Suizidversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Iktus (Krampfanfall)*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie *, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Reizung am Auge, Augenschmerzen, Veränderung des Sehens, Störung der Tränendrüsen, trockenes Auge
Selten:	Retinale Hämorrhagien*, Retinopathien (einschließlich Makulaödeme)*, retinaler Arterienverschluss*, retinaler Venenverschluss*, Optikusneuritis*, Papillenödem*, Verminderung der Sehschärfe oder des Gesichtsfeldes*, Retina-Exsudate
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Nicht bekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis*
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing
Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade,

	Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis
Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Nicht bekannt:	Erkrankung des Parodonts, Erkrankung der Zähne, Zungenpigmentierung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Frauen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhoe, Schmerzen an der Brustdrüse, ovarielle Erkrankung, vaginale Erkrankung. <u>Männer:</u> Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion Sexuelle Dysfunktion (nicht näher bezeichnet)*
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem

Selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

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

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration von > 4 g/dl wurde bei 30 % der Patienten beobachtet, die mit Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b behandelt wurden bzw. bei 37 % der Patienten, die mit Ribavirin 1A Pharma und Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Hämoglobinwerte fielen unter 10 g/dl bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und 7 % der Kinder und Jugendlichen, die mit Ribavirin 1A Pharma entweder in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder in Kombination mit Interferon alfa-2b behandelt wurden.

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

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und des indirekten Bilirubins verbunden mit Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die in klinischen Studien mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück. Unter den Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten entwickelten nur sehr wenige, mit der Kombination behandelte Patienten eine klinische Gicht, von denen wiederum keiner eine Dosierungsänderung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

#### **HCV/HIV co-infizierte Patienten:**

Bei HCV/HIV co-infizierten Patienten, die Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, waren weitere Nebenwirkungen (über die bei mono-infizierten Patienten nicht berichtet wurde), über die in den Studien mit einer Häufigkeit von > 5 % berichtet wurde: orale Candidose (14 %), erworbene Lipodystrophie (13 %), verminderte CD4-Lymphozytenzahl (8 %), verminderter Appetit (8 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (9 %), Rückenschmerzen (5 %), erhöhte Blutamylase (6 %), erhöhte Laktat-Werte im Blut (5 %), zytolytische Hepatitis (6 %), erhöhte Lipasewerte (6 %) und Gliederschmerzen (6 %).

#### ***Mitochondriale Toxizität:***

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

#### ***Laborwerte bei HCV/HIV co-infizierten Patienten:***

Obwohl die durch die hämatologische Toxizität verursachte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie häufiger bei HCV/HIV co-infizierten Patienten auftrat, konnte sie mehrheitlich mittels einer Dosisanpassung beherrscht werden und es bedurfte nur selten eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs (siehe Abschnitt 4.4). Über hämatologische Auffälligkeiten wurde häufiger bei Patienten berichtet, die Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Ribavirin 1A Pharma in

Kombination mit Interferon alfa-2b erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, wurde ein Abfall der Thrombozyten unter 50.000/mm<sup>3</sup> beobachtet. Über Anämie (Hämoglobin < 9,4 g/dl) wurde bei 12 % (23/194) der Patienten berichtet, die mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden.

*Abnahme der CD4-Lymphozytenzahl:*

Die Behandlung mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b war mit einer Abnahme der absoluten CD4+-Zellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen verbunden ohne eine Reduktion des Anteils an CD4+-Zellen. Die Abnahme der CD4+-Zellzahl war nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie reversibel. Die Anwendung von Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b hatte keinen erkennbaren negativen Einfluss auf die Kontrolle der HIV-Virämie während der Therapie oder der Nachbeobachtungszeit. Für co-infizierte Patienten mit CD4+-Zellzahl < 200/μl sind nur eingeschränkte Daten zur Sicherheit (N=25) verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Bitte beachten Sie die entsprechende Fachinformation der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit denen von Ribavirin 1A Pharma und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

**Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie):**

**In Kombination mit Peginterferon alfa-2b**

In einer klinischen Studie mit 107 Kindern und jugendlichen Patienten (im Alter von 3 bis 17 Jahren), die eine Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin 1A Pharma erhielten, waren bei 25 % der Patienten Dosismodifikationen erforderlich, meistens aufgrund von Anämie, Neutropenie oder Gewichtsabnahme. Generell war das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem von Erwachsenen, allerdings bestehen spezifisch für pädiatrische Patienten Bedenken wegen der beobachteten Wachstumshemmung. Diese Wachstumshemmung, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körpergröße führte, wurde während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin 1A Pharma beobachtet. Es ist unklar, ob sie reversibel ist (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung traten während der Behandlung sehr häufig auf (am Ende der Behandlung betrug die mittlere Abnahme 15 Körpergewichtszentile bzw. 8 Körpergrößenzentile vom Ausgangswert), und die Wachstumsrate war reduziert (< 3. Perzentil bei 70 % der Patienten).

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme in der Körpergewichtszentilenkurve noch 3 Perzentilen bzw. in der Körpergrößenzentilenkurve noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48 Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 40% der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve > 15 Perzentilen vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48

Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Körpergrößen-Alter Perzentilenkurve von > 30 Perzentilen zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Gewicht-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI betrug die Abnahme in der BMI-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### ***In Kombination mit Interferon alfa-2b***

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, die mit einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin 1A Pharma behandelt wurden, brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtssperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und zeigte, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körperendgröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

<b>Tabelle 5</b> Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b	
	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Nasopharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis, Zahnabszess, Influenza, orale Herpesinfektion, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gelegentlich:	Pneumonie, Askariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Entzündung des Unterhautzellgewebes
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasie, nicht näher bezeichnet
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose, Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit
Häufig:	Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, emotionale Labilität
Häufig:	Suizidgedanken, Aggression, Verwirrtheit, Neigung zu Affekthandlungen, Verhaltensstörung, Agitiertheit, Somnambulismus, Angst, Stimmungsänderungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich:	Ungewöhnliches Verhalten, depressive Verstimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörung, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität

<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Vertigo
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhoe, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Geschwüre im Mund, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Dyspepsie, Cheilitis, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Erkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Verstopfung, dünner Stuhl, Zahnschmerzen, Beschwerden an den Zähnen, Magenbeschwerden, Schmerzen im Mund
Gelegentlich:	Gingivitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Anomale Leberfunktion
Gelegentlich:	Hepatomegalie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Hyperhidrose, Akne, Veränderung der Haut, Nagelerkrankung, Verfärbung der Haut, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss
Gelegentlich:	Pigmentstörung, atopische Dermatitis, Abschälung der Haut
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/ Skelettschmerzen
Häufig:	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkontraktur
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Enuresis, Miktionsstörung, Harninkontinenz, Proteinurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhoe, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung. <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
Gelegentlich:	<u>Bei Mädchen:</u> Dysmenorrhoe
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Hauttrockenheit an der Injektionsstelle, Kältegefühl

Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht, Induration an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion

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

#### 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

### *3-fach-Kombinationstherapie*

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

### *Duale Therapie*

In klinischen Studien mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g Ribavirin 1A Pharma (50 x 200 mg-Kapseln) und 39 Mio I.E. Interferon alfa-2b, Injektionslösung (13 subkutane Injektionen von jeweils 3 Mio I.E.) dar, die in suizidaler Absicht an einem Tag von einem Patienten angewendet worden war. Der Patient wurde für zwei Tage in der Notaufnahme beobachtet, ohne dass eine Nebenwirkung infolge der Überdosis auftrat.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB04.

#### Wirkmechanismus

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten

#### *3-fach-Kombinationstherapie:*

Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Boceprevir.

#### *Duale Therapie:*

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

#### *Naive Patienten*

Drei klinische Studien untersuchten die Anwendung von Interferon an naiven Patienten, zwei mit Ribavirin + Interferon alfa-2b (C95-132 and I95-143) und eine mit Ribavirin + Peginterferon alfa-2b (C/198-580). In allen Fällen betrug die Behandlung ein Jahr mit einer Nachbeobachtungsphase von sechs Monaten. Das anhaltende Ansprechen am Ende der Nachbeobachtungsphase war signifikant erhöht durch den Zusatz von Ribavirin zu Interferon alfa-2b (41 % vs 16 %,  $p < 0,001$ ).

In den klinischen Studien C95-132 und I95-143 erwies sich die Kombinationstherapie bestehend aus Ribavirin + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate. Dies galt für alle HCV-Genotypen, insbesondere Genotyp 1, bei dem die Rückfallrate um 30 % reduziert wurde verglichen mit der Interferon alfa-2b-Monotherapie.

In der klinischen Studie C/198-580 wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

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

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

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin -Dosis in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet

des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten (Tabelle 6), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

HCV-Genotyp	Ribavirin-Dosis (mg/kg)	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
Alle Genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 >600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0.5/R Ribavirin (1000/1200 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg)

I/R Ribavirin (1000/1200 mg) + Interferon alfa-2b (3 Mio. IE)

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate Peginterferon alfa-2b 1,5 Mikrogramm/kg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, wobei nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg die Dosis von 1.400 mg erhielten) (Tabelle 7). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodell 3/4).

Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich und Ribavirin 800-1.400 mg/Tag			
	Ansprechen bei Behandlungsende	anhaltendes virologisches Ansprechen	Rückfallquote
Alle Patienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2 ≤600.000 IE/ml	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3 ≤600.000 IE/ml	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)
>600.000 IE/ml			

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

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

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

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

Eine große randomisierte Studie verglich die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung über 48 Wochen mit zwei Peginterferon alfa-2b/Ribavirin-Regimen [Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg und 1 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, beide in Kombination mit 800 bis 1.400 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen)] und Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht mit 1.000 bis 1.200 mg Ribavirin peroral täglich (in zwei geteilten Dosen) bei 3.070 Behandlungs-naïven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 1. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) gemessen, das als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung definiert ist (siehe Tabelle 8).

<b>Tabelle 8.</b> Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Rezidivquote und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)			
Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2b 1 Mikrogramm /kg + Ribavirin	Peginterferon alfa-2a 180 Mikrogramm + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ansprechen am Ende der Behandlung*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relapse*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)

SVR bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)
--	--------------	--------------	--------------

\* (HCV-RNA PCR assay, mit einer unteren Nachweisgrenze von 27 I.E./ml) Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 (nachweisbare HCV-RNA mit einer  $< 2 \log_{10}$  Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

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

*Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen bei naiven Patienten*

Virologisches Ansprechen in Woche 12, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Virologisches Ansprechen in Woche 4, definiert als Abnahme der Viruslast um mindestens 1 log-Stufe oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel. Diese Zeitpunkte (Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12) haben sich als prädiktiv für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/800-1.400 mg Ribavirin Kombinationstherapie

	Negativ			Positiv		
	Kein Ansprechen in Behandlungswoche	Kein anhalten des Ansprechen	Negativer Vorhersagewert	Ansprechen in Behandlungswoche	Anhaltendes Ansprechen	Positiver Vorhersagewert
<b>Genotyp 1*</b>						
<b>In Woche 4*** (n=950)</b>						
HCV-RNA-negativ	834	539	<b>65%</b> (539/834)	116	107	<b>92%</b> (107/116)
HCV-RNA negativ oder $\geq 1\log$ -Abnahme der Viruslast	220	210	<b>95%</b> (210/220)	730	392	<b>54%</b> (392/730)

t						
<b>In Woche 12*** (n=915)</b>						
HCV-RNA-negativ	508	433	<b>85%</b> (433/508)	407	328	<b>81%</b> (328/407)
HCV-RNA-negativ oder Abnahme der Viruslast um $\geq 2$ log	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotyp 2, 3**</b>						
<b>Bis Woche 12 (n=215)</b>						
HCV-RNA-negativ oder Abnahme der Viruslast um $\geq 2$ log	2	1	<b>50%</b> (1/2)	213	177	<b>83%</b> (177/213)

\*\*Genotyp 2, 3 erhält 24 Wochen Behandlung

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

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

#### *HCV/HIV co-infizierte Patienten:*

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in Tabelle 10 dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte Multizenter-Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800 mg/Tag) und Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Ribavirin (800 mg/Tag) und Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbezogen) und Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbezogen) oder Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbezogen) und Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer

Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen therapiert und 6 Monate nachbeobachtet wurden.

**Tabelle 10.** Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei HCV/HIV co-infizierten Patienten

	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche)	Ribavirin (800 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio. IE 3x/Wo.)	p-Wert <sup>a</sup>	Ribavirin (800–1200 mg/Tag) <sup>d</sup> + Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> Mikrogramm/Woche)	Ribavirin (800–1200 mg/Tag) <sup>d</sup> + Interferon alfa-2b (3 Mio. IE 3x/Wo.)	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

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

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

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

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

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

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

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

### Histologisches Ansprechen

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

### Vorbehandelte Patienten

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

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

Patienten, die in Behandlungswoche 12 HCV-RNA-negativ waren, setzten die Therapie bis Woche 48 fort und wurden für einen Zeitraum von 24 Wochen nach Therapieende nachbeobachtet. Das Ansprechen in Woche 12 wurde als nicht nachweisbare HCV-RNA nach 12 Wochen Behandlung definiert. Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) ist als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach Therapieende definiert (Tabelle 11).

<b>Tabelle 11</b> Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenem Therapieversagen					
Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie					
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamtpopulation*
	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ansprechen Woche 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Gesamt	38,6 (549/1,423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	3,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2,293) 19,5; 23,9
Vorangede- angenes Ansprech- en					
Relapse	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Non- Respon- se	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1,385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1,242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1,135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1,846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVI R- Fibrose- Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 7,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

Baseline Viruslast					
HVL (>600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1,441) 14,1; 19,1
NVL (≤600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41;0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

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

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

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

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

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

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

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

Dieser Nutzen wurde aufrecht erhalten unabhängig von Standardindikatoren für ein Ansprechen auf Interferon alfa-2b wie Viruslast, HCV-Genotyp und histologisches Stadium.

#### Langfristige Wirksamkeitsdaten - Erwachsene

Zwei große Langzeit-Follow-Up-Studien schlossen 1.071 Patienten bzw. 567 Patienten ein, die in vorhergehenden Studien mit nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) bzw. mit pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) behandelt worden waren. Der Zweck der Studien war, die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen. 462 Patienten bzw. 327 Patienten wurden nach der Behandlung mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Während dieser Studien erlitten zwölf von 492 Patienten bzw. nur 3 von 366 Patienten mit Langzeitansprechen einen Rückfall.

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

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht-pegyliert, mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit - Klinische Studien mit Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen:

##### *Ribavirin 1A Pharma in Kombination mit Peginterferon alfa-2b*

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

<b>Tabelle 12.</b> Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen nach Genotyp und Behandlungsdauer – Alle Patienten n=107		
	24 Wochen	48 Wochen
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

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

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

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

##### *Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b*

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Ribavirin zuzüglich 3 Mio I.E./m<sup>2</sup> Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei

multizentrischen Studien waren die dauerhaften virologischen Ansprecherraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in diesen zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

<b>Tabelle 13.</b> Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	<b>Ribavirin 15 mg/kg/Tage + Interferon alfa-2b 3 MioI IE/m<sup>2</sup> 3-mal wöchentlich</b>
Gesamtansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

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

#### Langfristige Wirksamkeitsdaten – Kinder und Jugendliche

##### *Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b*

94 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen einer multizentrischen Studie behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige empirische Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Hiervon zeigten 63 ein Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 24- oder 48-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten.

Nach 5 Jahren schlossen 85 % (80/94) aller rekrutierten Patienten und 86 % (54/63) aller Patienten mit Langzeitansprechen die Studie ab. Keine pädiatrischen Patienten mit SVR erlitten einen Rückfall innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung.

##### *Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b*

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

Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht-pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

Nach oralen Einzeldosen wiesen die pharmakokinetischen Größen von Ribavirin eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität (intraindividuelle Variabilität von etwa 30 % bei  $AUC$  und  $C_{max}$ ) auf, die ihre Ursache in dem extensiven First-Pass-Metabolismus und dem Transfer innerhalb und außerhalb des Blutkompartimentes haben könnten.

### Elimination

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

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

Wechselwirkungen mit Nahrung: Die Bioverfügbarkeit einer peroral eingenommenen Einzeldosis von Ribavirin wurde durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit erhöht ( $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  nahmen beide um 70 % zu). Die erhöhte Bioverfügbarkeit in dieser Studie ist möglicherweise auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert

zurückzuführen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. In der klinischen Pivotal-Studie zur Verträglichkeit wurden die Patienten angehalten, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen, um die maximale Plasmakonzentration von Ribavirin zu erreichen.

Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert ( $AUC_{0-\infty}$  und  $C_{max}$  erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.

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

Geriatrische Patienten ( $\geq 65$  Jahre): Es wurden bislang keine spezifischen pharmakokinetischen Daten an geriatrischen Patienten erhoben. In einer pharmakokinetischen Studie an verschiedenen Populationen war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

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

Kinder und Jugendliche:

*Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b*

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

*Ribavirin in Kombination mit Interferon alfa-2b*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Ribavirin Kapseln und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Ribavirin und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 14.</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag aufgeteilt in 2 Gaben	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 Mio. IE/m <sup>2</sup> dreimal wöchentlich (n= 54)

	(n= 17)	
T <sub>max</sub> (h)	1.9 (83)	5.9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance (l/h/kg)	0.27 (27)	Nicht untersucht

\*AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IE.hr/ml) für Interferon alfa-2b

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

Herkömmliche Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren mit niedriger Exposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen (Faktor 0,1 bei Ratten und 1 bei Mäusen) ließen keine tumorerzeugende Aktivität von Ribavirin erkennen. Darüber hinaus erzeugte Ribavirin keine Tumoren in einer 26-Wochen Kanzerogenitätsstudie am heterozygoten p53(+/-) Mausmodell bei der maximal tolerierten Dosis von 300 mg/kg

(Exposition im Plasma annähernd 2,5-fach im Vergleich zum Menschen). Diese Studien deuten darauf hin, dass ein kanzerogenes Potential von Ribavirin bei Menschen unwahrscheinlich ist.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mannitol

Hypromellose 2910

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Titandioxid (E 171)

Gelatine

TekPrint SB-6026 Blaue Tinte

(Schellack, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminium-Lack)

Maisstärke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Nicht über 25°C lagern.

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

Aluminium/PVC/PCTFE (Polychlorotrifluoroethylen)-Blister

#### Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105, 112, 119, 126, 133, 140, 147, 154, 161, 168, 175, 182, 189 und 196 Hartkapseln.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-30100

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.03.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.04.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2015

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten