

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REBETOL® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 40 mg Ribavirin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

- Rebetol enthält 0,5 mg Benzylalkohol (E 1519) pro ml.
- Rebetol enthält 100,3 mg Propylenglycol (E 1520) pro ml.
- Rebetol enthält 1,4 mg Natrium pro ml.
- Rebetol enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml.
- Rebetol enthält 142 mg Sorbitol (E 420) pro ml.
- Rebetol enthält 300 mg Sucrose pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis blass- oder hellgelbe Lösung zum Einnehmen

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekomensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Dosierung

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

Rebetol Lösung zum Einnehmen wird in einer Konzentration von 40 mg/ml angeboten.

Die Rebetol Lösung zum Einnehmen wird zweimal täglich oral mit Nahrung verabreicht (tägliche Gesamtdosis aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends).

**Kinder und Jugendliche**

Es liegen keine Daten bei Kindern unter 3 Jahren vor.

Die Dosierung von Rebetol bei Kindern und Jugendlichen wird anhand des Körpergewichts des Patienten bestimmt. Beispielsweise ist die Dosierung gemäß Körpergewicht in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b in **Tabelle 1** dar-

gestellt. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind zu beachten, da einige Kombinationsregime nicht der Dosierungsempfehlung von Rebetol in **Tabelle 1** entsprechen.

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

Körpergewicht (kg)	Berechnete Dosis (morgens/abends)
10–12	2 ml/2 ml
13–14	3 ml/2 ml
15–17	3 ml/3 ml
18–20	4 ml/3 ml
21–22	4 ml/4 ml
23–25	5 ml/4 ml
26–28	5 ml/5 ml
29–31	6 ml/5 ml
32–33	6 ml/6 ml
34–36	7 ml/6 ml
37–39	7 ml/7 ml
40–41	8 ml/7 ml
42–44	8 ml/8 ml
45–47	9 ml/8 ml

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

**Dosisanpassung bei Nebenwirkungen**

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

Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit Rebetol in Zusammenhang steht, sollte die Rebetol Dosis gegebenenfalls angepasst oder das Arzneimittel ab-

gesetzt werden, bis die Nebenwirkung abklingt oder im Schweregrad nachlässt.

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

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

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

Besondere Behandlungsgruppen

**Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche)**

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

Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind für weitere Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Gabe zu beachten.

**Nierenfunktionsstörung**

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

Laborwerte	Reduktion der Rebetol Dosis*, falls:	Absetzen von Rebetol, falls:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Indirektes Bilirubin	–	> 5 mg/dl (über > 4 Wochen) (mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder und Jugendliche) oder > 4 mg/dl (über > 4 Wochen) (mit Peginterferon alfa-2b behandelte Kinder und Jugendliche)

\* Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b behandelt werden, ist die Rebetol Dosis in einer ersten Dosisreduktion auf 12 mg/kg/Tag und in einer zweiten Dosisreduktion auf 8 mg/kg/Tag zu reduzieren. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Rebetol und Interferon alfa-2b behandelt werden, ist die Rebetol Dosis auf 7,5 mg/kg/Tag zu reduzieren.

<b>Tabelle 3</b> Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Patienten	
<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Rebetol Tagesdosis</b>
30 bis 50 ml/min	Alternierende Dosen, 200 mg und 400 mg jeden zweiten Tag
Unter 30 ml/min	200 mg pro Tag
Hämodialyse (ESRD)	200 mg pro Tag

tinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease, ESRD) oder Dialysepatienten sollten eine Tagesdosis von 200 mg Rebetol erhalten. **Tabelle 3** oben enthält Richtlinien zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten noch engmaschiger im Hinblick auf die Entwicklung einer Anämie kontrolliert werden. Es liegen keine Daten zur Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung vor.

**Leberfunktionsstörungen**

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

Art der Anwendung

Rebetol ist oral zusammen mit Nahrung einzunehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Hämolyse

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

Kardiovaskuläres System

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

Teratogenes Risiko

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

Akute Überempfindlichkeitsreaktion

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

Leberfunktion

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

Nierenfunktionsstörung

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

Mögliche Verstärkung einer Immunsuppression

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

HCV/HIV-Co-Infektion

Mitochondriale Toxizität und Laktatazidose: Vorsicht ist angebracht bei HIV-positiven und gleichzeitig mit HCV infizierten Patienten.

ten, die eine Behandlung mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (insbesondere ddI und d4T) sowie eine Interferon-alfa/Ribavirin-Behandlung erhalten. In einer HIV-positiven Behandlungsgruppe, die ein NRTI-Regime erhält, sollten die Ärzte sorgfältig auf Hinweise für mitochondriale Toxizität und Laktatazidose achten, wenn Rebetal mit angewendet wird (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

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

Patienten, die mit Rebetal und Zidovudin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Anämie zu entwickeln. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Rebetal 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/ $\mu$ l haben, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (N = 25) vor. Vorsicht ist daher bei der Behandlung von Patienten mit niedrigen CD4-Werten geboten.

Die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die zusammen mit einer HCV-Behandlung angewendet werden, sind zu beachten, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxi-

zitätsreaktionen mit denen von Rebetal und Peginterferon alfa-2b erkennen und behandeln zu können.

#### **Labortests**

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

Hämoglobin  $\geq$  11 g/dl (weiblich);  
 $\geq$  12 g/dl (männlich)

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

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

#### **Benzylalkohol**

Benzylalkohol kann anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

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

#### **Natrium**

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

#### **Sorbitol**

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

#### **Sucrose**

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien, bei denen Leber-Mikrosomen-Präparationen von Ratte und Mensch verwendet wurden, zeigten keinen Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus von Rebetal. Rebetal hemmt nicht

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

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

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

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

#### **Antazida**

Die Bioverfügbarkeit von 600 mg Rebetal wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert; AUC<sub>0-12</sub> nahm um 14% ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Rebetal oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen.

#### **Nukleosid-Analoga**

Die Anwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. *In vitro* erhöht Rebetal 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 Rebetal 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 Rebetal wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Rebetal 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 insbeson-



dere bei Patienten mit einer anamnestisch vorbekannten Zidovudin-induzierten Anämie von Bedeutung.

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

##### Weibliche Patienten

Rebeto 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 Rebeto 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 regelmäßig monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von vier Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das besonders hohe teratogene Risiko von Rebeto für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebeto einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Rebeto kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Rebeto seine potenziellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch am menschlichen Embryo/Fetus entfaltet. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Belastung mit Rebeto väterlicherseits, weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, noch irgendein spezifisches Missbildungsmuster zeigten, muss entweder den männlichen Patienten oder deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter dringend zu einer wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Rebeto sowie einschließlich sieben Monate nach Beendigung der Therapie geraten werden. In dieser Zeit müssen Schwangerschaftstests routinemäßig in monatlichen Abständen durchgeführt werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Rebeto auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rebeto in die Muttermilch übertritt. Wegen des Nebenwirkungspotenzials für gestillte Säuglinge muss vor Behandlungsbeginn abgestellt werden.

##### Fertilität

##### Präklinische Daten:

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Kinder und Jugendliche

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

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

Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug die mittlere Abnahme in der Körpergewichtsperzentilenkurve noch 3 Perzentilen bzw. in der Körpergrößenperzentilenkurve noch 7 Perzentilen vom Ausgangswert, und 20 % der Kinder zeigten weiterhin eine Wachstumshemmung (Wachstumsrate < 3. Perzentile). 94 von 107 Kindern wurden in die 5-jährige Langzeitnachbeobachtungsstudie eingeschlossen. Die Auswirkungen auf die Größe waren bei den Kindern, die über 24 Wochen behandelt wurden, weniger ausgeprägt als bei denen, die über 48 Wochen behandelt wurden. Vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nahm bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden, die Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve um 1,3 bzw. 9,0 Perzentilen ab. Bei 24 % der Kinder (11/46), die über 24 Wochen behandelt wurden, und bei 40 % der Kinder (19/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, betrug die Abnahme in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve > 15 Perzentilen vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren im Vergleich zur Perzentilenkurve vor Behandlungsbeginn. Bei 11 % der Kinder (5/46), die über 24 Wochen behandelt wurden und bei 13 % der Kinder (6/48), die über 48 Wochen behandelt wurden, wurde eine Abnahme in der Körpergrößen-Alter-Perzentilenkurve von > 30 Perzentilen zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bezüglich des Gewichts betrug die Abnahme in der Gewicht-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss der Langzeitnachbeobachtung 1,3 bzw. 5,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Bezüglich des BMI betrug die Abnahme in der BMI-Alter-Perzentilenkurve vom Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Abschluss



der Langzeitnachbeobachtung 1,8 bzw. 7,5 Perzentilen bei den Kindern, die über 24 bzw. 48 Wochen behandelt worden waren. Der Rückgang der mittleren Perzentile für die Körpergröße am Ende des ersten Jahres der Langzeitnachbeobachtung war bei präpubertären Kindern besonders stark ausgeprägt. Die Abnahme der Körpergröße, des Gewichts und des BMI-Z-Wertes, die während der Behandlungsphase im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet wurde, wurde bei Kindern, die über 48 Wochen behandelt worden waren, auch nach Abschluss der Langzeitnachbeobachtungszeit nicht aufgeholt (siehe Abschnitt 4.4).

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

einer Hypothyreose bzw. eines erhöhten TSH-Spiegels mit Levothyroxin behandelt.

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

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren, die mit einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Rebetal 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 Körpergewichtspozentile (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 Körper-

größe 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 Rebetal wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten Körperendgröße als Erwachsene führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die in **Tabelle 4** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien

<b>Tabelle 4</b>	
Sehr häufig, häufig und gelegentlich gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Rebetal in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b	
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</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 (n. n. b.)
<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 Instabilität
Häufig:	Suizidgedanken, Aggression, Verwirrtheit, Neigung zu Affekthandlungen, Verhaltensstörung, Agitiertheit, Somnambulismus, Angst, Stimmungsänderungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich:	Ungewöhnliches Verhalten, depressive Verstimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum

Fortsetzung Tabelle 4

System- organklasse	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, 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, Rhinorrhö, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Diarrhö, 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:	Abnormale 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:	Bei Mädchen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung Bei Jungen: Hodenschmerzen
Gelegentlich:	Bei Mädchen: Dysmenorrhö
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (im Altersvergleich reduzierte Körpergröße und/oder reduziertes Körpergewicht)
Häufig:	Anstieg des Thyreotropinspiegels im Blut, Anstieg des Thyreoglobulinspiegels
Gelegentlich:	Positiver Befund auf Schilddrüsen-Antikörper
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion



bei Kindern und Jugendlichen, in denen Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten, Veränderungen der Laborwerte beschrieben, doch kehrten die Werte innerhalb weniger Wochen nach dem Therapieende wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Erwachsene

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die in **Tabelle 5** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien bei erwachsenen therapie-naiven Patienten, die über ein Jahr be-

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

<b>Tabelle 5</b>	
In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Rebetol mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b	
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
<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, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
<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:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 5

System- organklasse	Nebenwirkungen
<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:	Palpitation, 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, Rhinorrhö, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Mundulzera, Colitis, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux*, Glossitis, Cheilitis, Blähbauch, Zahnfleischbluten, Gingivitis, dünner Stuhl, Störung an den Zähnen, Obstipation, Flatulenz
Gelegentlich:	Pankreatitis, Schmerzen im Mund
Selten:	Ischämische Colitis
Sehr selten:	Colitis ulcerosa*
Nicht bekannt:	Erkrankungen des Zahnfleisches, Erkrankungen der Zähne, Zungenpigmentierung
<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*

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 5

System- organklasse	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Bei Frauen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, ovariale Erkrankung, vaginale Erkrankung Bei Männern: Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und des indirekten Bilirubins verbunden mit Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die in klinischen Studien mit Rebetal in Kombination mit Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>*, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin (Rebetal) handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das eine *In-vitro*-Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren zeigte. Der Mechanismus, durch den Rebetal in Kombination mit anderen Arzneimitteln sei-

ne Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt. Orale Darreichungsformen einer Rebetal 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 Rebetal Monotherapie zu keiner Hepatitisvirus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Kinder und Jugendliche

**Rebetal 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 Rebetal 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 Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Rebetal und pegyliertem Interferon alfa-2b bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

**Tabelle 6**

Rate des virologischen Langzeiterfolgs (n<sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten

n = 107		
	24 Wochen	48 Wochen
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	–	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	–
Genotyp 3 <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.

**Rebetal 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 zur Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Rebetal 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 Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich (siehe **Tabelle 7**). Auf-

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

**Tabelle 7**

Virologisches Langzeitsprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen

	<b>Rebetol 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche</b>
Gesamtes Ansprechen <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

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

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

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

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

Insgesamt 97 Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen von zwei oben erwähnten multizentrischen Studien behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitsprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitsprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung

einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitsprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitsprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitsprechen über 5 Jahre beträgt bei Kindern und Jugendlichen, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95–100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

#### Resorption

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere  $T_{max}$  = 1,5 Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten 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-Kompartimente wurde sehr ausgiebig an Erythrozyten untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass er primär über einen äquilibrierenden Nukleosid-Transporter des  $e_s$ -Typs erfolgt. Dieser Transportertyp ist auf praktisch allen Zelltypen vorhanden und könnte für das hohe Verteilungsvolumen von Ribavirin verantwortlich sein. Das Verhältnis zwischen Vollblut- und Plasma-Ribavirin-Konzentration beträgt annähernd 60 : 1; der überwiegende Anteil des gesamten Ribavirins im Blut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden in Erythrozyten vor.

#### Biotransformation

Die Metabolisierung von Ribavirin erfolgt über zwei Wege: 1) durch reversible Phos-

phorylierung; 2) durch einen Abbaueweg mit Deribosylierung und Amidhydrolyse, so dass ein Triazolcarbonsäure-Metabolit entsteht. Ribavirin sowie seine Triazolcarbamid- und Triazolcarbonsäure-Metaboliten werden ebenfalls über die Niere ausgeschieden.

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

#### Elimination

Bei Mehrfachdosierung kumuliert Ribavirin ausgiebig im Plasma, wobei die  $AUC_{12h}$  der Mehrfachdosis das 6-Fache der Einzeldosis beträgt. Nach peroraler Einnahme von  $2 \times 600$  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

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

### Leberfunktion

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

### Kinder und Jugendliche

#### Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

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

#### Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Rebetol Kapseln und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 8** auf Seite 11 zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Rebetol und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

**Tabelle 8**

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

PARAMETER	Rebetol 15 mg/kg/ Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
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 durchgeführt

\* AUC<sub>12</sub> (ng · h/ml) für Rebetol;  
AUC<sub>0–24</sub> (I.E. · h/ml) für Interferon alfa-2b

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Ribavirin

Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen, die weit unter der für den Menschen empfohlenen Dosis liegen, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden be-

obachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.

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

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

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

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

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

### Ribavirin und Interferon

Wurde Ribavirin in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet, so verursachte es keine Nebenwirkungen, die nicht schon vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe allein verursachte Schaden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Rebetol Lösung zum Einnehmen ist in einer 118 ml dunklen Glasflasche (EP gefärbtes Typ-IV-Glas, Ph. Eur.) erhältlich. Die kindersichere Verschlusskappe hat innen und außen eine Polypropylen-Fassung.

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

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/107/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

25. Januar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2020

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

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar  
Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673

Fax: 0800/673 673 329

E-Mail: [e-mail@msd.de](mailto:e-mail@msd.de)

RCN: 000013327-DE  
FACH-9000010-0007

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt