

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REBETOL® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Ribavirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Weiß, undurchsichtig und bedruckt mit blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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 Leberdekompensation 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.

Die Rebetol Kapseln werden zweimal täglich (tägliche Gesamtdosis aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung und Dauer der Gabe von Rebetol ist abhängig vom Gewicht des Patienten und von dem Arzneimittel, das in Kombination angewendet wird. Die entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Rebetol angewendet werden, sind zu beachten.

Falls es keine spezifische Dosierungsempfehlung gibt, sollte die folgende Dosierung angewendet werden:

Patientengewicht: < 75 kg = 1.000 mg und > 75 kg = 1.200 mg.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten bei Kindern unter 3 Jahren vor.

Anmerkung: Für Patienten, die < 47 kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, beachten Sie bitte die Fachinformation von Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

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** dargestellt. 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.

Tabelle 1 Rebetol Dosierung basierend auf dem Körpergewicht bei Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen

Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Rebetol Dosis	Anzahl der 200-mg-Kapseln
47–49	600 mg	3 Kapseln ^a
50–65	800 mg	4 Kapseln ^b
> 65	Siehe Dosierungsempfehlung für Erwachsene	

^a 1 morgens, 2 abends^b 2 morgens, 2 abends**Dosisanpassung bei Nebenwirkungen****Dosisanpassung bei Erwachsenen**

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

Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisänderungen und Absetzen des Arzneimittels,

basierend auf der Hämoglobinkonzentration, dem kardialen Zustand und der Konzentration des indirekten Bilirubins des Patienten.

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.

Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche

Die Dosisreduktion bei Kindern und Jugendlichen ohne Herzerkrankungen folgt den gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene ohne Herzerkrankungen und ist abhängig von den Hämoglobinspiegeln des Patienten (**Tabelle 2**).

Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 enthält Empfehlungen für ein Absetzen, basierend auf der Konzentration des indirekten Bilirubins des Patienten.

Tabelle 3 Behandlung von Nebenwirkungen	
Laborwerte	Absetzen von Rebetol, falls:
Indirektes Bilirubin	> 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)

Tabelle 2 Behandlung von Nebenwirkungen

Laborwerte	Reduktion der Rebetol Dosis*, falls:	Absetzen von Rebetol, falls:
Hämoglobin bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobin: Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	≥ 2 g/dl Abnahme des Hämoglobins über einen beliebigen 4-wöchigen Zeitraum während der Behandlung (permanente Dosisreduktion)	< 12 g/dl trotz 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Indirektes Bilirubin	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (Erwachsene)

* Bei Patienten mit einer Dosis von 1.000 mg (< 75 kg) oder 1.200 mg (> 75 kg) sollte die Rebetol Dosis auf 600 mg/Tag reduziert werden (gegeben als eine 200-mg-Kapsel morgens und zwei 200-mg-Kapseln abends). Sobald sich der Wert normalisiert hat, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes die Therapie mit Rebetol mit einer Tagesdosis von 600 mg wiederaufgenommen und die Dosis auf 800 mg täglich erhöht werden. Eine Rückkehr zu höheren Dosen wird jedoch nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Dosis von 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65–80 kg), 1.200 mg (81–105 kg) oder 1.400 mg (> 105 kg) soll die erste Rebetol Dosisreduktion 200 mg/Tag betragen (außer bei Patienten, die 1.400 mg erhalten, hier sollte die Dosis um 400 mg/Tag reduziert werden). Falls notwendig, ist eine zweite Rebetol Dosisreduktion um weitere 200 mg/Tag vorzunehmen. Patienten, deren Rebetol Dosis auf 600 mg/Tag reduziert wird, erhalten eine 200-mg-Kapsel am Morgen und zwei 200-mg-Kapseln am Abend.

Besondere Behandlungsgruppen**Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)**

Anscheinend gibt es keine signifikante, altersbedingte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von RebetoL. Trotzdem muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit RebetoL bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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 (Kreatinin-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 4 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.

Tabelle 4 Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Patienten	
Kreatinin-Clearance	RebetoL Tagesdosis
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

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 instabiler oder nicht beherrschter Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt 4.4).
- Hämoglobinopathie (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 Rebetal 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 Rebetal 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, 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/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.

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 Toxizitätsreaktionen 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 als akzeptabel erachtet werden:

- Hämoglobin Erwachsene:
 - ≥ 12 g/dl (weiblich);
 - ≥ 13 g/dl (männlich)
- Kinder und Jugendliche:
 - ≥ 11 g/dl (weiblich);
 - ≥ 12 g/dl (männlich)

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.

Information zu sonstigen Bestandteilen

Jede Rebetal Kapsel enthält 40 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel-Syndrom oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rebetal und Peginterferon alfa-2b oder 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. AUC₀₋₁₂ 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 Rebetol wurde berichtet, wenn Zidovudin Bestandteil eines HIV-Behandlungsschemas war; der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Rebetol 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 Rebetol) nach Absetzen der Therapie mit Rebetol aufgrund der langen Halbwertszeit anhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Rebetol 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 Rebetol. 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/Rebetol 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

Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männliche Patienten und deren Partnerinnen

Besondere Vorsorge ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebetol einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Rebetol kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist

nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Rebetol seine potenziellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch am menschlichen Embryo/Fetus entfaltet. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Belastung mit Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Präklinische Daten:

- Fertilität: Rebetol zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).
- Teratogenität: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Rebetol 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: Rebetol induziert Genotoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Rebetol 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 Rebetol ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie, die während der ersten Therapiewochen auftritt. Die mit der Rebetol

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 Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b.

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

Erwachsene

Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b

Die Sicherheit von Rebetol Kapseln wurde aus Daten von vier klinischen Studien an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naïve Patienten) ermittelt: Zwei Studien untersuchten Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b, zwei Studien untersuchten Rebetol 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 Rebetol behandelt werden, scheinen ein verbessertes Unbedenklichkeitsprofil zu haben, als das, was nachfolgend beschrieben wird.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die in **Tabelle 5** auf Seite 5 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 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration von > 4 g/dl wurde bei 30 % der Patienten beobachtet, die mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b behandelt wurden bzw. bei 37 % der Patienten, die mit Rebetol und

Tabelle 5 In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Verwendung von Rebetol mit pegyliertem Interferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b

System- organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Bakterielle Infektion einschließlich Sepsis, Pilzinfektion, Influenza, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Herpes simplex, Sinusitis, Otitis media, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Infektion der unteren Atemwege
Selten:	Pneumonie*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie*
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten:	Sarkoidose*, rheumatoide Arthritis (Neuaufreten oder Verschlechterung)
Nicht bekannt:	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Dehydratation, gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Angst, emotionale Instabilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, Psychose, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Agitiertheit, Zorn, Stimmungsveränderung, Verhaltensstörung, Nervosität, Schlafstörungen, verminderte Libido, Apathie, ungewöhnliche Träume, Weinen
Gelegentlich:	Selbstmordversuche, Panikattacke, Halluzination
Selten:	Bipolare Störung*
Sehr selten:	Selbstmord*
Nicht bekannt:	Mordgedanken*, Manie*, Veränderung des mentalen Status
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen
Häufig:	Amnesie, vermindertes Erinnerungsvermögen, Synkope, Migräne, Ataxie, Parästhesie, Dysphonie, Geschmacksverlust, Hypästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Dysgeusie
Gelegentlich:	Neuropathie, periphere Neuropathie
Selten:	Iktus (Krampfanfall)*
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie*, zerebrovaskuläre Ischämie*, Enzephalopathie*, Polyneuropathie*
Nicht bekannt:	Gesichtslähmung, Mononeuropathien
Augenerkrankungen	
Häufig:	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
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Drehschwindel, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Schmerzen am Ohr
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Gelegentlich:	Myokardinfarkt
Selten:	Kardiomyopathie, Arrhythmie*
Sehr selten:	Kardiale Ischämie*
Nicht bekannt:	Perikarderguss*, Perikarditis*

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

System- organklasse	Nebenwirkungen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Flushing
Selten:	Vaskulitis
Sehr selten:	Periphere Ischämie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Dyspnoe, Husten
Häufig:	Nasenbluten, Atemstörung, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate*, Pneumonitis*, interstitielle Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
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
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hepatomegalie, Ikterus, Hyperbilirubinämie*
Sehr selten:	Hepatotoxizität (einschließlich Todesfälle)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Hautausschlag
Häufig:	Psoriasis, Psoriasisverschlechterung, Ekzem, Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Nachtschweiß, Hyperhidrose, Dermatitis, Akne, Furunkel, Erythem, Urtikaria, Veränderungen der Haut, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen, anormale Haarstruktur, Nagelerkrankungen*
Selten:	Kutane Sarkoidose
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Selten:	Rhabdomyolyse*, Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Erhöhte Miktionsfrequenz, Polyurie, abnormaler Harn
Selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz*
Sehr selten:	Nephrotisches Syndrom*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Frauen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörung, Dysmenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, ovariäre Erkrankung, vaginale Erkrankung Bei Männern: Impotenz, Prostatitis, erektile Dysfunktion Sexuelle Dysfunktion (n. n. b.)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Symptome, Asthenie, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustkorb, periphere Ödeme, Malaise, Unwohlsein, Durst
Gelegentlich:	Gesichtsödem
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Häufig:	Herzgeräusch

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

Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Hämoglobininwerte fielen unter 10 g/dl bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und 7 % der Kinder und Jugendlichen, die mit Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol 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 Dosisanpassung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten, die Rebetol 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 Rebetol 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 Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b erhielten als bei Patienten, die Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b erhielten. In Studie 1 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4 % (8/194) der Patienten ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ beobachtet und bei 4 % (8/194) der Patienten, die Rebetol in Kombination mit Peginterfe-

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

Abnahme der CD4-Lymphozyten

Die Behandlung mit Rebetol 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 Rebetol 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).

Die entsprechenden Fachinformationen der antiretroviralen Arzneimittel, die gleichzeitig mit der HCV-Behandlung verabreicht werden, sind zu beachten, um die für jedes Produkt spezifischen Toxizitätsreaktionen sowie die mögliche Überlagerung von Toxizitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln erkennen und behandeln zu können.

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 Rebetol 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 Rebetol 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 Wo-

chen 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 Körpergewichtszperzentile (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) be-

stand 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 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 6** aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf der Erfahrung aus den zwei multizentrischen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen, in denen Rebetal in Kombination mit Interferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2b angewendet wurde. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6 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

System- organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Nasopharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis, Zahnabszess, Influenza, orale Herpesinfektion, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gelegentlich:	Pneumonie, Askariasis, Enterobiasis, Herpes zoster, Entzündung des Unterhautzellgewebes
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasie (n. n. b.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Hypothyreose
Häufig:	Hyperthyreose, Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit
Häufig:	Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, emotionale Instabilität
Häufig:	Suizidgedanken, Aggression, Verwirrtheit, Neigung zu Affekthandlungen, Verhaltensstörung, Agitiertheit, Somnambulismus, Angst, Stimmungsänderungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Gelegentlich:	Ungewöhnliches Verhalten, depressive Verstimmung, emotionale Störung, Furcht, Alptraum
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinese, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörung, schlechte Schlafqualität
Gelegentlich:	Neuralgie, Lethargie, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störung der Tränendrüsen
Gelegentlich:	Bindehautblutung, Juckreiz im Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 6

System- organklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blässe, Flushing
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nase, Rhinorrhö, Niesen, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich:	Giemen, Nasenbeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
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
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
Gelegentlich:	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Photosensitivitätsreaktion, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Hyperhidrose, Akne, Veränderung der Haut, Nagelerkrankung, Verfärbung der Haut, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss
Gelegentlich:	Pigmentstörung, atopische Dermatitis, Abschälung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkontraktur
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Enuresis, Miktionsstörung, Harninkontinenz, Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Mädchen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörung, vaginale Erkrankung Bei Jungen: Hodenschmerzen
Gelegentlich:	Bei Mädchen: Dysmenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Malaise, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schmerzen, Kältegefühl
Gelegentlich:	Thorakale Beschwerden, Schmerzen im Gesicht
Untersuchungen	
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
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Hautrisse
Gelegentlich:	Kontusion

Die in der klinischen Studie mit RebetoI 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 RebetoI 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, je-

den 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 RebetoI in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g RebetoI (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, Nukleoside und Nukleotide exkl. Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AB04

Wirkmechanismus

Bei Ribavirin (Rebetol) 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 Rebetol in Kombination mit anderen Arzneimitteln seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist nicht bekannt. Orale Darreichungsformen einer Rebetol 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 Rebetol Monotherapie zu keiner Hepatitis-virus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rebetol in Kombination mit direkt wirkenden Virustatika (Direct Antiviral Agent, DAA): Die Fachinformationen der entsprechenden DAAs sind bezüglich der ausführlichen Beschreibung der klinischen Daten in einer solchen Kombination zu beachten. Nur die Beschreibung der Anwendung von Rebetol mit Peginterferon alfa-2b aus dem ursprünglichen Entwicklungsprogramm ist in dieser Fachinformation detailliert dargestellt.

Duale Therapie mit Peginterferon alfa-2b und Interferon alfa-2b:

Die Anwendung von Rebetol 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)-Serumspiegel.

Naïve Patienten

Drei klinische Studien untersuchten die Anwendung von Interferon an naiven Patienten, zwei mit Rebetol + Interferon alfa-2b (C95-132 und I95-143) und eine mit Rebetol + 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

Rebetol 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 Rebetol + 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:

- Rebetol (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).
- Rebetol (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).
- Rebetol (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 Rebetol und Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) signifikant wirksamer als die Kombination von Rebetol und Interferon alfa-2b, insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten. Das Langzeitanprechen 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 Rebetol 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 Rebetol

(800-mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75-kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Rebetol erhielten (**Tabelle 7**), während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Rebetol erhielten, sogar noch höher waren.

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 8** auf Seite 11). 24 % der Patienten wiesen Bindegewebsbrücken oder Zirrhose auf (Knodel 3/4).

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. Dosisanpassung 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 Rebetol 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

Tabelle 7 Langzeitanprechen bei Rebetol + Peginterferon alfa-2b (abhängig von Rebetol Dosis [mg/kg], Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Rebetol Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600.000 I.E./ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600.000 I.E./ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

Tabelle 8 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

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

* 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 Langzeitansprechen (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.

Tabelle 9 Virologisches Ansprechen in Behandlungswoche 12, Ansprechen am Ende der Behandlung, Relapse-Rate* und anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Behandlungsgruppe	% (Anzahl) der Patienten		
	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ansprechen am Ende der Behandlung*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Relapse*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
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 log₁₀ Reduktion vom Ausgangswert) war ein Kriterium für den Behandlungsabbruch.

möglicherweise mit einer höheren dauerhaften Ansprechrates (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/Rebetol 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 Rebetol 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-naiven 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 9**).

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)/Rebetol Kombinationstherapie zu einer höheren anhaltenden virologischen Ansprechrates im Vergleich zur Peginterferon-alfa-2b-1-µg/kg-Dosis. Bei der Dosis von Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg und Rebetol 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 10** auf Seite 12).

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 11** auf Seite 12 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 Rebetol (800 mg/Tag) und Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) oder Rebetol (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 Rebetol (800–1.200 mg/Tag gewichtsbezogen) und Peginterferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbezogen) oder Rebetol (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.

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 Rebetol 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.

Tabelle 10 Vorhersagewert des virologischen Ansprechens während der Behandlung mit Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/800–1.400 mg Rebetol Kombinationstherapie

	Negativ			Positiv		
	Kein Ansprechen in der Behandlungswoche	Kein anhaltendes Ansprechen	Negativer Vorhersagewert	Ansprechen in der Behandlungswoche	Anhaltendes Ansprechen	Positiver Vorhersagewert
Genotyp 1*						
In Woche 4*** (n = 950)						
HCV-RNA-negativ	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 1 log-Abnahme der Viruslast	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
In Woche 12*** (n = 915)						
HCV-RNA-negativ	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
In Woche 12 (n = 215)						
HCV-RNA-negativ oder ≥ 2 log-Abnahme der Viruslast	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyp 1 erhält 48 Wochen Behandlung

** 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 log₁₀ beträgt, sollten die Patienten die Therapie abbrechen. Sofern in Woche 12 die HCV-RNA positiv ist und die Abnahme vom Ausgangswert ≥ 2 log₁₀ beträgt, ist die HCV-RNA in Woche 24 erneut zu testen und, falls positiv, sollten die Patienten die Therapie abbrechen.**Vorbehandelte Patienten**

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

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 Mi-

krogramm/kg Peginterferon alfa-2b subkutan einmal in der Woche und mit gewichtsadaptierten Dosen von Rebetol 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 12-wöchigen 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 12** auf Seite 13).

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 Ansprechraten (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, betrugen 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 vorangegangenen Ansprechen.

– Re-Therapie von Relapsen mit Rebetol und Interferon alfa-2b-Kombinationsbehandlung

Zwei klinische Studien untersuchten die Anwendung der Kombinationsbehandlung bestehend aus Rebetol + Interferon alfa-2b an Rückfall-Patienten (C95-144 und I95-145); 345 Patienten mit chronischer Hepatitis, die nach einer Interferon-Behandlung einen Rückfall erlitten hatten, wurden über sechs Monate behandelt, mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombina-

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

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

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

^a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test.^b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.^c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche Peginterferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche Peginterferon alfa-2b.^d: Die Rebetol 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.

tionstherapie mit Rebetol + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10-mal höher war wie das mit Interferon alfa-2b allein (49 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Dieser Nutzen wurde aufrechterhalten 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 Rebetol) bzw. mit pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Rebetol) 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 Rebetol) erhielten, und 99 % (95 % CI: 98–100 %) bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b (mit oder ohne Rebetol) erhielten.

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa-2b (pegyliert und nicht-pegyliert, mit oder ohne Rebetol) 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

Tabelle 12 Ansprechraten bei Re-Therapie nach vorangegangenen Therapieversagen

	Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 12 und SVR nach Re-Therapie				
	Interferon alfa/Ribavirin		Peginterferon alfa/Ribavirin		Gesamt- population*
	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	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Vorangegangenes Ansprechen					
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-Response	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
METAVIR Fibrose-Score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	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 I.E./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
LVL (≤ 600.000 I.E./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 12-wöchigen Therapiephase.

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

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

nissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rebetol 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 Rebetol 15 mg/kg pro Tag und pegyliertem Interferon alfa-2b 60 µg/m² 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 Rebetol 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 13** zusammengefasst.

Tabelle 13 Rate des virologischen Langzeitansprechens (n ^{a,b} [%]) 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 ^c	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.

Rebetol 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 multizentrischen Studien

eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Rebetol zuzüglich 3 Mio I.E./m² Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund 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 14** zusammengefasst.

Tabelle 14 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	Rebetol 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche
Gesamtes Ansprechen ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten

^a: Definiert als HCV-RNA unter der 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 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 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 Langzeitan-sprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitan-sprechens (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 Langzeitan-sprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitan-sprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitan-sprechen 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 Eliminationsphase (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–t} 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 äquibrierenden 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 Abbaupfad 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 2×600 mg/Tag wurde der Steady State nach ca. vier Wochen erreicht, wobei die mittleren Plasmakonzentrationen im Steady State ungefähr 2.200 ng/ml betrugen. Nach Absetzen der Therapie betrug die Halbwertszeit ungefähr 298 Stunden, was wahrscheinlich die langsame Eliminierung aus den Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

Übergang in die Samenflüssigkeit

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

Wechselwirkungen mit Nahrung

Die Bioverfügbarkeit einer peroral eingenommenen Einzeldosis von Ribavirin wurde durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit erhöht (AUC_{0-12h} 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_{0-12h} 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_{0-12h} dreifach größer als bei Kontrollpersonen. Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min war die AUC_{0-12h} 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.

Geriatrische Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wurden bislang keine spezifischen pharmakokinetischen Daten an geriatrischen Patienten erhoben. In einer pharmakokinetischen Studie an verschiedenen Populationen war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

Eine pharmakokinetische Auswertung bezogen auf verschiedene Populationen wurde anhand von wenigen erhobenen Serumkonzentrationswerten aus vier kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Das entwickelte Clearance-Modell zeigte, dass Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Serumkreatinin die wichtigsten Kovariablen waren. Bei Männern lag die Clearance um 20 % höher als bei Frauen. Die Clearance nahm mit dem Körpergewicht zu und ging bei Patienten über 40 Jahre 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

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 μ g/m²/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 μ g/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 15** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Rebetol und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 15 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 ² dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

* AUC_{12} (ng · h/ml) für Rebetol;
 AUC_{0-24} (I.E. · h/ml) für Interferon alfa-2b

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin

Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen, 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 beobachtet. 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

Kapsel-Inhalt

Mikrokristalline Cellulose,
Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle

Gelatine,
Titandioxid.

Kapselprägung

Schellack,
Propylenglycol,
Ammoniumhydroxid,
Farbstoff (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rebetol Kapseln sind in Blistern, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylidenchlorid (PVdC), abgepackt.

Packungen mit 84, 112, 140 und 168 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/107/001	84 Hartkapseln
EU/1/99/107/005	112 Hartkapseln
EU/1/99/107/002	140 Hartkapseln
EU/1/99/107/003	168 Hartkapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

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

FACH-9000011-0004

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt