

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Virazole-Trockensubstanz 6 g, Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoff: Ribavirin

1 Flasche enthält 6 g Ribavirin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Schwere Infektionen der unteren Atemwege, verursacht durch Respiratory Syncytial Virus (RSV).

Eine nach klinischer Diagnose begonnene Therapie sollte nur nach einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung fortgesetzt werden, wenn die Diagnose innerhalb 24 h nicht durch einen positiven Erregernachweis bestätigt wird. Dazu steht ein spezielles Test-Kit zur Verfügung.

Bei frühgeborenen Kindern oder Kindern mit angeborenen Herz-Lungen-Erkrankungen kann der Verlauf einer Infektion besonders schwer und risikobelastet sein. Bei diesen Kindern kann sich eine Behandlung mit Virazole-Trockensubstanz günstig auswirken.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Neugeborene, Säuglinge, Kinder bis 12 Jahre**

Die Anwendung des Aerosols mit der 20%igen Lösung erfolgt über 12 – 18 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 3 und nicht mehr als 7 Tagen und sollte jeweils nur durch die Pflege des Patienten unterbrochen werden.

**Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene**

Die Anwendung des Aerosols mit der 20%igen Lösung erfolgt über 12 – 18 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 3 und nicht mehr als 7 Tagen und sollte jeweils nur durch die Pflege des Patienten unterbrochen werden.

Die Behandlung sollte im Verlauf einer Infektion so früh wie möglich begonnen werden, da dies für eine optimale Wirkung entscheidend sein kann.

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Flasche Virazole-Trockensubstanz (6 g) wird in 300 ml Wasser für Injektionszwecke zu einer 20%igen Lösung (20 mg/ml) aufgelöst. Mit dieser Lösung wird eine Ribavirinkonzentration im Aerosol von 190 µg/l erreicht (siehe auch Abschnitt 6.6). Die Aerosollösung ist unmittelbar vor Gebrauch unter sterilen Bedingungen zuzubereiten. Reste sind zu verwerfen.

Die Inhalation mit Virazole-Trockensubstanz darf nur unter Verwendung eines Verneblers

(z. B. Aiolos-Vernebler) in Einrichtungen mit Intensivversorgung erfolgen. Zum richtigen Gebrauch des Verneblers muss die jeweilige Bedienungsanleitung beachtet werden.

Virazole-Trockensubstanz darf ausschließlich nur zur Inhalation nach Auflösung angewendet werden und ist nicht zur parenteralen Anwendung geeignet!

**Anwendung bei gleichzeitiger Beatmung**

Wird das Aerosol bei Patienten angewendet, die gleichzeitig beatmet werden müssen, muss das Beatmungsgerät sorgfältig überwacht werden, da Niederschläge des Ribavirins die Beatmungswege (Filter, Ventile, Tubus) verengen können. Die Filter und gegebenenfalls die Ventile sollten alle 2–4 h gewechselt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Ribavirin oder Kautschuk
- Schwangerschaft

Virazole-Trockensubstanz ist bei Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Anwendung bei gleichzeitiger Beatmung**

Virazole-Trockensubstanz sollte nicht zusammen mit anderen Medikamenten über den gleichen Vernebler gegeben werden. Während der Applikation von inhalativen Bronchodilatoren sollte der Vernebler abgeschaltet werden.

Virazole-Trockensubstanz darf bei Patienten, die beatmet werden müssen, nur angewandt werden, wenn Patient und Beatmungsgerät permanent überwacht werden, da Niederschläge des Ribavirins die Beatmungswege (Filter, Ventile, Tubus) verengen können (siehe auch Abschnitt 4.2). Es ist essentiell, das Beatmungsgerät stündlich auf mögliche Niederschläge und ausgeprägte Kondensation im Tubus zu überprüfen. Ebenso sollten Filter und Ventile routinemäßig (z.B. alle 2–4 Stunden) gewechselt werden.

Unter Ribavirin-Behandlung wurde bei Kindern eine Beeinträchtigung der Atemfunktion beobachtet. Auch bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma wurde die Anwendung von Ribavirin mit einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion (Bronchospasmus) in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung beachtet werden.

Die Atemfunktion sollte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Falls eine plötzliche Beeinträchtigung der Atemfunktion beobachtet wird, sollte die Behandlung unterbrochen werden und nur unter extremer Vorsicht und permanenter Überwachung erneut begonnen werden.

**Reproduktion**

Es besteht der Verdacht, dass Ribavirin wie andere Analoga von DNS-Bausteinen erbutschädigend (mutagen) wirken kann.

Sexuell aktive Männer sollten während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung mit

Ribavirin zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Für Frauen gelten wegen einer möglichen fruchtschädigenden Wirkung die unter Vorsichtsmaßnahmen für das Personal (siehe unten in diesem Abschnitt) und die unter den Abschnitten 4.3 und 4.6 genannten Grundsätze.

**Vorgeschädigtes Blutbild**

Systemisch verabreicht, kann Ribavirin eine Hämolyse auslösen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit vorgeschädigtem Blutbild sollte Virazole-Trockensubstanz daher mit Vorsicht angewendet und der hämatologische Status überwacht werden.

**Weitere Hinweise**

Da in sehr seltenen Fällen eine hypotone Hyperhydratation bei Frühgeborenen auftreten kann, ist eine sorgfältige Überwachung der Natrium-Serumspiegel und der Flüssigkeitsbilanz unter Berücksichtigung der evtl. aufgenommenen Aerosol-Flüssigkeit vor allem in dieser Altersgruppe erforderlich.

**Vorsichtsmaßnahmen für das Krankenhauspersonal**

Es soll unbedingt vermieden werden, dass das medizinische Behandlungspersonal Ribavirin-Aerosol inhaliert (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist geboten bei Personen mit vorbestehenden reaktiven Atemwegserkrankungen.

Da eine teratogene und mutagene Wirkung beim Menschen nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 5.3), sollen sich Frauen im gebärfähigen Alter sowie sexuell aktive Männer vor Einatmen des Aerosols besonders schützen. Dies kann durch das Tragen einer Maske und durch das Abschalten des Verneblers – bevor man sich dem Patienten zuwendet – erreicht werden. Schwangere Frauen sollen den Kontakt mit Ribavirin vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.6).

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

Mögliche Wechselwirkungen von oral verabreichtem Ribavirin und Theophyllin – als Präparat mit normaler und verzögerter Freisetzung – wurden bei gesunden Erwachsenen und bei asthmatischen Kindern mit viralen Atemwegsinfektionen untersucht. Die gleichzeitige orale Gabe von 200 mg Ribavirin 4-mal täglich hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik des Theophyllins.

In vitro wurde bei Kombination von Ribavirin mit Zidovudin (AZT) ein Antagonismus der antiviralen Aktivität festgestellt. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt.

Wechselwirkungen der Virazole-Trockensubstanz mit anderen Arzneimitteln, z.B. mit anderen Bronchospasmolytika, anderen Virustatika, Antibiotika, Digoxin, Antimetaboliten, sind nicht untersucht worden.

Andere Arzneimittel sollten nicht mit Virazole-Trockensubstanz gemischt und nicht gleichzeitig als Aerosol verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

# Virazole®-Trockensubstanz 6 g

**MEDA Pharma  
GmbH & Co. KG**

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Virazole-Trockensubstanz ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ribavirin hat bei Nagetieren und Kaninchen eine fruchtschädigende (teratogene) Wirkung gezeigt. Bei Primaten wurde diese Wirkung allerdings nicht nachgewiesen. Außerdem besteht der Verdacht, dass Ribavirin wie andere Analoga von DNS-Bausteinen erbgutschädigend (mutagen) wirkt (siehe Abschnitt 5.3).

Ribavirin verursacht vermutlich Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Tritt trotzdem während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, sollte eine genetische Beratung erwogen werden und eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

### Stillzeit

Das Stillen sollte während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung unterbleiben, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

### Hinweis für das Krankenhauspersonal

Schwangere Frauen sollen den Kontakt mit Ribavirin vermeiden. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4 unter „Vorsichtsmaßnahmen für das Pflegepersonal“).

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Hämolyse, Anämie, hämolytische Anämie, Retikulozytose

Sehr selten: Hypotone Hyperhydratation bei Frühgeborenen

Systemisch verabreicht, kann Ribavirin eine Hämolyse auslösen. Bei der Verabreichung als Aerosol wurden bei hämatologisch normalen Kindern keine Anämien beobachtet. In einem Einzelfall wurde bei einem Kind mit Glukose-6-phosphatdehydrogenase-

Mangel jedoch über eine schwere hämolytische Anämie unter der Therapie berichtet.

### Erkrankungen des Immunsystems

Das Verhältnis von Virazole-Trockensubstanz enthält Kautschuk.

Kautschuk kann Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen

### Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis

### Herzkrankungen

Selten: Herzstillstand

Sehr selten: Störungen der Herzfunktion während der Therapie bei Kindern mit bestehenden Herzkrankheiten. Es ist jedoch nicht geklärt, ob diese Nebenwirkung auf das Arzneimittel selbst oder die schwere Atemwegsinfektion zurückzuführen ist.

Nicht bekannt: Bradykardie, Tachykardie

### Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypertonie, Hypotonie

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bakterielle Pneumonie, Pneumothorax, Laryngitis, Pharyngitis

Sehr selten: Atemnot, Husten, Hypo- und Hyperventilation, Apnoe

Nicht bekannt: Milde Bronchospasmen bei Therapiebeginn

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktion abnormal

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautirritationen (z. B. Ausschläge, Erythem, Pruritus, Exanthem)

### Hinweise für das Krankenhauspersonal auf mögliche Nebenwirkungen infolge des Kontakts mit der Trockensubstanz oder nach Einatmen des Aerosols

Folgende seltene Nebenwirkungen wurden als akute Symptome berichtet:

**Erkrankungen des Nervensystems:** Kopfschmerzen

**Augenerkrankungen:** Konjunktivitis

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Pharyngitis, Laryngitis

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Exanthem

Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für das Personal sind in jedem Fall zu beachten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

## 4.9 Überdosierung

Falls eine Überdosierung mit Virazole-Trockensubstanz erfolgt (z. B. durch Inhalation der in Abschnitt 4.2 vorgeschriebenen Konzentration in weniger als 12–18 Stunden), oder Virazole-Trockensubstanz unsachgemäß angewendet wird (z. B. durch Injektion)

können Krampfanfälle, Hypoventilation oder Störungen der Herzfunktion auftreten.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Gelegentlich sind Bronchospasmen bei Kindern mit Bronchiolitis beschrieben worden, die sich zu Beginn der Aerosoltherapie leicht verschlechterten und die durch eine kurze Unterbrechung der Therapie, mit oder ohne Verabreichung eines Bronchospasmodikums, beherrscht werden können.

Bei schweren Unverträglichkeitserscheinungen, insbesondere gestörter Atmung, ist die Therapie sofort zu unterbrechen und nur mit großer Vorsicht und unter ständiger Überwachung erneut zu beginnen.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatikum

ATC-Code: J05AB04

### Pharmakodynamische Wirkungen

Ribavirin wirkt in vivo und in vitro virustatisch gegen Respiratory Syncytial Virus (RSV) und eine Anzahl anderer DNS- und RNS-Viren (z. B. Influenza A Viren, Influenza B Viren, Parainfluenza-Viren und Adeno-Viren). Der Wirkungsmechanismus ist nicht völlig geklärt. Als Nukleosidanalogon von Guanosin und Xanthosin wird Ribavirin intrazellulär phosphoryliert und vermag die Inosinmonophosphat (IMP)-Dehydrogenase kompetitiv zu hemmen. Ribavirin hat auch immunologische Effekte. Bei Kindern, die mit Ribavirin behandelt wurden, waren die RSV-spezifischen IgG, IgE und IgA im Vergleich zu Kontrollgruppen erniedrigt. Ob dies ein immunsuppressiver Effekt ist, ist noch nicht geklärt. Es wird auch für wahrscheinlich gehalten, dass die schnellere Virus-Elimination zu einer verringerten Immunantwort führt.

Im Tierexperiment scheint Ribavirin auf die Immunantwort biphasisch zu wirken, stimulierend bei niedrigen Dosen und suppressiv bei hohen Dosen. Die Granulozytenfunktion wird durch Ribavirin nicht gehemmt. In vitro steigert es die Hemmung der Virusreplikation durch Makrophagen und die Phagozytose von Bakterien durch neutrophile Granulozyten.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Ribavirin wird sowohl bei oraler als auch inhalativer Gabe resorbiert und hat ein großes Verteilungsvolumen. Die Resorption nach Inhalations-Applikation ist jedoch wesentlich geringer als nach oraler Verabreichung (siehe unten). Die Substanz wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

#### Verteilung

Nach oraler und inhalativer Gabe werden die höchsten Ribavirinkonzentrationen im Respirationstrakt und in den Erythrozyten gefunden.

Ribavirin wird im Körper retiniert und intrazellulär, wahrscheinlich in phosphorylierter Form und vor allem in Erythrozyten, kumuliert. Beim Menschen wird in Erythrozyten nach einmaliger Dosis nach etwa 4 Tagen

ein Plateau erreicht, das mit einer Halbwertszeit von 40 Tagen langsam abklingt.

Ribavirin reichert sich nach Aerosol-Applikation im Lungengewebe an. Die Konzentration im Lungengewebe übersteigt während der Behandlung die Plasmakonzentration maximal 500- bis 1000fach. Bei einer täglichen Inhalation von 20 h an 5 Tagen betrug die mittlere Plasmakonzentration 6,8 µmol/l = 1,66 µg/ml (Molekulargewicht: 244 Dalton). Ribavirin durchdringt die Blut-Liquor-Schranke. Bei hochdosierter Gabe können dem Plasmaspiegel vergleichbare Liquorkonzentrationen gemessen werden.

#### **Biotransformation**

Ribavirin wird in erheblichem Umfang in der Leber zu dem aktiven Metaboliten 1,2,4-Triazol-3-carboxamid abgebaut. Darüber hinaus wird die Substanz zu 1,2,4-Triazol-3-carboxylsäure metabolisiert.

#### **Elimination**

Die Eliminationshalbwertszeit nach inhalativer Gabe beträgt 9–10 h, mit wesentlich längeren terminalen Halbwertszeiten (~24 h) ist zu rechnen. Bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion wurden 53% einer oralen Einzelgabe innerhalb von 72–80 Stunden im Urin gefunden. Nach 1,5 bis 2 Stunden zeigte die renal eliminierte Fraktion folgende Zusammensetzung: 37% Ribavirin, 30% 1,2,4-Triazol-3-carboxamid und 30% 1,2,4-Triazol-3-carboxylsäure. Nach 24 Stunden bestand die renal eliminierte Fraktion zu 17% aus Ribavirin, zu 50% aus 1,2,4-Triazol-3-carboxamid und zu 22% aus 1,2,4-Triazol-3-carboxylsäure. Etwa 15% einer Einzeldosis werden innerhalb von 72 Stunden über die Faeces ausgeschieden. Ribavirin verbleibt in den nichtplasmatischen Kompartimenten bis zu 6 Monate.

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

#### **Akute und chronische Toxizität**

Die akute Toxizität von Ribavirin ist gering. Nach oraler Applikation betrug die LD<sub>50</sub> bei verschiedenen Spezies mehr als 2 g/kg Körpergewicht.

Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung wurden an Ratten, Affen und Hunden durchgeführt. Die Untersuchungen mit oraler Applikation wurden ergänzt durch Studien an Affen, Ratten und Frettchen, bei denen Ribavirin als Aerosol inhaliert wurde. Aus Untersuchungen zu anderen Fragestellungen und mit zusätzlichen Tierarten (z. B. Meerschweinchen und Mäusen) konnten weitere toxikologische Informationen gewonnen werden.

Im Vergleich zur einmaligen oralen Gabe resultiert nach wiederholter Anwendung eine beträchtliche Steigerung der Toxizität bei den meisten Tierarten.

Vor allem Hunde reagierten sensitiv auf Ribavirin. Bei oraler Mehrfachgabe von 60 mg/kg Körpergewicht und Tag kam es zum körperlichen Verfall, einer beträchtlichen Verminderung der roten und weißen Blutzellen mit Knochenmarkhypoplasie sowie Erschöpfung der lymphatischen Organe, ulzerativen Entzündungserscheinungen im Magen-Darm-Trakt sowie Pankreasschäden und multiplen sonstigen Intoxikationen an

Haut und Schleimhaut. In der niedrig dosierten Gruppe (15 mg/kg Körpergewicht und Tag) traten Enteritiden und eine Reihe von möglicherweise sekundären klinisch-chemischen Veränderungen auf.

Bei der Ratte war hingegen erst bei 200 mg/kg Körpergewicht und Tag eine gesteigerte Mortalität zu beobachten, die ebenfalls mit gastrointestinalen Entzündungserscheinungen gesehen werden kann. In subletalen Dosen bestand lediglich eine hypoplastische Anämie.

Rhesusaffen zeigten schwächere toxische Reaktionen auf Ribavirin. In einer Studie über 6 Monate wurden bei Maximaldosen von 120 mg/kg Körpergewicht und Tag lediglich Verminderungen von Leukozyten- und Erythrozytenzahlen sowie des Hämoglobins registriert.

Weitere In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Ribavirin eine normochrome und normozytische Anämie hervorruft. Dies geschieht sowohl durch eine Hemmung der Zellreifung im Knochenmark als auch durch eine Verminderung der Lebensdauer der Erythrozyten. Die toxischen Knochenmarkeffekte sollen dabei vor allem die späten Stufen der erythrozytären Differenzierung betreffen und nicht die Knochenmarkstammzellen. Die Verminderung der Lebensdauer wird im Zusammenhang mit einer extrazellulären Hämolyse gesehen.

Die wiederholte orale oder intravenöse Gabe von 10–20 mg/kg Körpergewicht und Tag Ribavirin kann beim Menschen eine Anämie sowie ZNS-Symptome (Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen) auslösen.

Eine herzscheidende Wirkung wurde nach Verabreichung als Aerosol über 4 Wochen bei Mäusen (30 mg/kg Körpergewicht und Tag) und Ratten (36 mg/kg Körpergewicht und Tag) beobachtet; desgleichen nach oraler Applikation bei Affen (120 mg/kg Körpergewicht und Tag) und Ratten (bis 200 mg/kg Körpergewicht und Tag) über 1–6 Monate.

Die weiteren Inhalationsstudien erbrachten keine wesentlich neuen Aspekte zur Toxizität.

Die Anwendung von Ribavirin als Aerosolspray bei Ratten und Rhesusaffen wurde toleriert, ohne dass toxische Effekte auftraten, obgleich die applizierten Dosen denen der Studien mit oraler Anwendung glichen. Wurden jedoch Pinselaffen Ribavirin-Aerosolen dauernd (bis 22 Stunden/Tag) exponiert, kam es zu hepato-, nephro- und hämatotoxischen Effekten.

Junge Frettchen zeigten nach einer Aerosolbehandlung über 10 bis 30 Tage (60 mg/kg Körpergewicht pro Tag) entzündliche Veränderungen der Lunge mit Anzeichen einer Proliferation, die bei einer Dosis von 130 mg/kg Körpergewicht und Tag ausgeprägt war.

#### **Reproduktionstoxizität**

Ribavirin erwies sich als teratogen und/oder embryotoxisch bei Maus, Ratte, Kaninchen und Hamster. Eine Studie an Primaten (Pavian) hat keine Hinweise auf Fehlbildungen ergeben, ist aber nicht umfangreich genug, um dieses Risiko mit einer Sicherheit aus-

zuschließen. Die Fertilität von Ratten wurde durch die Behandlung nicht beeinträchtigt. Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren liegen bisher nur in wenigen Fällen vor (5 Masern-Pneumonien, 1 Influenza-Pneumonie), keine bei Stillenden. Vier Schwangerschaften konnten abgeschlossen werden. Es wurden gesunde Kinder geboren. Ferner sind 7 Fälle bekannt, bei denen Krankenschwestern während der Schwangerschaft (6) bzw. kurz vor der Empfängnis (1) Virazole-Trockensubstanz verabreicht haben. In 6 Fällen wurden gesunde Kinder geboren. In einem Fall wurde über eine Chromosomen-Translokation mit leichter Entwicklungsverzögerung berichtet.

#### **Mutagenes Potential**

In-vivo- und in-vitro-Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine mutagene Wirkung in Säugerzellen. Obwohl in gleichartigen Testsystemen auch negative Befunde vorliegen, bleibt der Verdacht bestehen, dass Ribavirin wie andere Analoga von DNS-Bausteinen mutagen wirkt.

#### **Tumorerzeugendes Potential**

Bei Ratten wurde nach Gaben von Ribavirin mit dem Futter eine vermehrte Häufigkeit benigner Tumoren beobachtet. Da Ribavirin in Säugerzellkulturen eine maligne Transformation induziert, ist bis zum Vorliegen weiterer Erkenntnisse ein kanzerogenes Potential nicht auszuschließen.

#### **Bioverfügbarkeit**

Die Bioverfügbarkeit nach Aerosol-Applikation lässt sich nicht exakt angeben. Es werden jedoch bereits nach täglichen Inhalationen von 5 h über 3 Tage im Lungengewebe Konzentrationen von 1,0 bis 5,5 mmol/l erreicht, die über der in vitro-Hemmkonzentration liegen (1 mmol/l = 244 mg/l = 244 µg/ml).

### **6. Pharmazeutische Angaben**

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

Keine

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Andere Arzneimittel sollten nicht mit Virazole-Trockensubstanz gemischt und nicht gleichzeitig als Aerosol verabreicht werden. Bronchospasmolytika, deren Anwendung als Aerosol notwendig ist, müssen bei abgeschaltetem Vernebler immer getrennt verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Die 2%ige Lösung darf nicht aufbewahrt werden. Sie sollte unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Sie dürfen Virazole-Trockensubstanz nicht verwenden, wenn Sie feststellen, dass die Aerosollösung sichtbare Partikel enthält oder eine Trübung oder Färbung aufweist.

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

Nicht über 25 °C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

# Virazole®-Trockensubstanz 6 g

**MEDA Pharma  
GmbH & Co. KG**

Lagerungsbedingungen nach Auflösen der Virazole-Trockensubstanz siehe Abschnitt 6.3

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP: 3 Flaschen mit je 6 g Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Auflösung ausschließlich zur Inhalation!

Nicht zur parenteralen Anwendung.

Die Aerosollösung ist unmittelbar vor Gebrauch unter sterilen Bedingungen zuzubereiten. Reste sind zu verwerfen.

Es soll unbedingt vermieden werden, dass das medizinische Behandlungspersonal Ribavirin-Aerosol inhaliert.

Frauen im gebärfähigen Alter sowie sexuell aktive Männer sollen sich vor Einatmen des Aerosols besonders schützen. Dies kann durch das Tragen einer Maske und durch das Abschalten des Verneblers – bevor man sich dem Patienten zuwendet – erreicht werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

## 7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstr. 1  
D-61352 Bad Homburg  
Tel.: (06172) 888-01  
Fax: (06172) 888-2740  
Email: [medinfo@medapharma.de](mailto:medinfo@medapharma.de)

## 8. Zulassungsnummer

13580.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
6. Februar 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
20. November 2009

## 10. Stand der Information

Februar 2013

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt