

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Mylan 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En hård kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 15 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvid, uigennemsigtig krop mærket "riba/200" med grønt, og en hvid uigennemsigtig hætte mærket "riba/200" med grønt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ribavirin Mylan er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C-virus og må kun anvendes som del af en kombinationsbehandling med interferon alfa-2b (voksne, børn (på 3 år eller derover) og unge). Ribavirin må ikke anvendes som monoterapi.

Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt ved brug af ribavirin sammen med andre former for interferon (dvs. ikke-alfa-2b).

Der henvises til produktresuméet for interferon alfa-2b vedrørende information om ordinerings af dette lægemiddel.

Naive (tidligere ubehandlede) patienter

Voksne patienter (18 år eller ældre): Ribavirin Mylan er i kombination med interferon alfa-2b indiceret til behandling af voksne patienter med alle typer tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C, bortset fra genotype 1, som ikke har leverdekompensation, men har forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og er serum-HCV-RNA-positive (se pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år eller ældre samt unge): Ribavirin Mylan er i et kombinationsregimen med interferon alfa-2b indiceret til behandling af børn på 3 år eller derover og unge, der har en hvilken som helst type kronisk hepatitis C, bortset fra genotype 1, uden leverdekompensation, og som er serum-HCV-RNA-positive. Ved beslutningen om ikke at udsætte behandlingen, til barnet er voksent, er det vigtigt at tage med i betragtning, at kombinationsterapi kan forårsage væksthæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen bør tages på grundlag af en vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.4).

Patienter, der tidligere har været behandlet uden terapeutisk effekt

Voksne patienter: Ribavirin Mylan er, i kombination med interferon alfa-2b, indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som tidligere har responderet (med normalisering af ALAT ved afslutningen af behandlingen) på interferon alfa-monoterapi, men som siden har oplevet tilbagefald (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Ribavirin Mylan skal bruges i kombination med interferon alfa-2b.

Se også produktresuméet for interferon alfa-2b for ordinationsinformation for det pågældende produkt.

Dosering

Den dosis af Ribavirin Mylan, der skal anvendes, skal baseres på patientens kropsvægt (**Tabel 1**). Ribavirin-kapsler skal administreres oralt hver dag fordelt på to doser (morgen og aften) indtaget sammen med mad.

Voksne patienter:

Ribavirin Mylan skal bruges i kombination med interferon alfa-2b (3 millioner internationale enheder [MIE] tre gange ugentligt).

Det valgte behandlingsregimen skal baseres på den forventede effekt og sikkerhed af kombinationsbehandling for den enkelte patienten (se pkt. 5.1).

Tabel 1 Dosis af Ribavirin Mylan baseret på kropsvægt		
Patientens vægt (kg)	Daglig dosis Ribavirin Mylan	Antal kapsler à 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1,000 mg	5 ^b
81 - 105	1,200 mg	6 ^c
>105	1,400 mg	7 ^d

a: 2 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 3 aften

c: 3 morgen, 3 aften

d: 3 morgen, 4 aften

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b:

På baggrund af resultater fra kliniske forsøg anbefales det, at patienterne behandles i mindst seks måneder. I de kliniske forsøg, hvor patienterne blev behandlet i et år, var det usandsynligt, at de patienter, der ikke udviste virologisk respons efter seks måneders behandling (HCV-RNA under laveste detektionsgrænse) opnåede vedvarende virologisk respons (HCV-RNA under den laveste detektionsgrænse seks måneder efter behandlingens ophør).

Behandlingens varighed - Naive patienter:

Andre genotyper end type 1: Beslutningen om at forlænge behandlingen til et år hos HCV-RNA-negative patienter efter seks måneders behandling bør være baseret på andre prognostiske faktorer (f.eks. alder >40 år, mandligt køn, brodannende fibrose).

Behandlingens varighed - genbehandling:

- Genotype 1: Behandling bør fortsættes i en periode på yderligere seks måneder (svarende til i alt et år) hos patienter, som udviser negativ HCV-RNA efter seks måneders behandling.

- Andre genotyper end type 1: Beslutningen om at forlænge behandlingen til et år ved HCV-RNA-negative patienter efter seks måneders behandling bør være baseret på andre prognostiske faktorer (f.eks. alder >40 år, mandligt køn, brodannende fibrose).

Pædiatrisk population (Børn på 3 år eller derover og unge):

Bemærk: For patienter, der vejer <47 kg eller ikke er i stand til at sluge kapslerne, findes der en oral opløsning af ribavirin, som bør bruges.

Dosering til børn og unge patienter er baseret på patientens legemsvægt for Ribavirin Mylan og for legemsoverfladeareal for interferon alfa-2b.

Dosis der skal administreres ved kombinationsterapi med interferon alfa-2b til pædiatriske patienter:

I kliniske studier af denne population blev der anvendt ribavirin og interferon alfa-2b i doser på henholdsvis 15 mg/kg/dag og 3 millioner internationale enheder (MIE)/m² tre gange ugentligt (Tabel 2).

Tabel 2 Pædiatrisk dosis af Ribavirin Mylan baseret på kropsvægt i kombination med interferon alfa-2b hos børn og unge		
Patientens vægt (kg)	Daglig ribavirin-dose	Antal kapsler a 200 mg
47 - 49	600 mg	3 kapsler ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsler ^b
>65	Der henvises til tabellen over voksen-doser (Tabel 1)	

^a1 morgen, 2 aften

^b2 morgen, 2 aften

Varighed af behandling af børn og unge

- Genotype 2 eller 3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Dosisjustering for alle patienter

Hvis der forekommer bivirkninger eller unormale laboratorieværdier under behandling med Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b, skal dosis af det enkelte lægemiddel justeres, indtil bivirkningerne forsvinder. Vejledningen for dosisjustering blev udviklet i de kliniske studier (se Retningslinjer for dosisjustering, Tabel 3). Da overholdelse af dosisanbefalingerne kan være afgørende for behandlingens udfald, bør dosis holdes så tæt som muligt på den anbefalede standarddosis. Det kan ikke udelukkes, at ribavirin-dosisreduktion kan indvirke negativt på behandlingens effektivitet.

Tabel 3 Retningslinjer for dosisjustering af kombinationsbehandling baseret på laboratoriemålinger			
Laboratorieværdier	Reducer kun Ribavirin Mylan daglig dosis (se note), hvis:	Reducer kun interferon alfa-2b dosis (se note), hvis:	Seponer kombinationsterapi, når nedenstående testværdi rapporteres:**
Hæmoglobin	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Voksne: Hæmoglobin hos patienters med tidligere stabil hjertesygdom Pædiatriske patienter: ikke relevant (se pkt. 4.4)	≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin i løbet af en periode på 4 uger under behandlingen (permanent dosisreduktion)		<12 g/dl efter 4 ugers dosisreduktion
Leukocytter	-	<1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	<0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l

Trombocytter	-	Voksne <50 x 10 ⁹ /l Pædiatriske patienter < 70 x 10 ⁹ /l	Voksne <25 x 10 ⁹ /l Pædiatriske patienter <50 x 10 ⁹ /l
Bilirubin – direkte	-	-	2,5 x ULN**
Bilirubin – indirekte	>5mg/dl	-	Voksne >4 mg/dl Pædiatriske patienter >5 mg/dl (i >4 uger)
Serum kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Seponer Ribavirin Mylan hvis CrCl < 50 ml/min
Alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)	-	-	2 x baseline og >10 x ULN* eller 2 x baseline og >10 x ULN*

* Øvre normalgrænse

** Der henviser til produktresuméet for interferon alfa-2b mht. dosisjustering og seponering.

Note 1: Hos voksne patienter er 1. dosisreduktion af Ribavirin Mylan en reduktion af dosis med 200 mg/dag (bortset fra patienter, der får 1.400 mg/dag, hvis dosis her bør reduceres med 400 mg/dag). Hvis det er nødvendigt, er den 2. dosisreduktion af Ribavirin Mylan en reduktion af dosis med yderligere 200 mg/dag. Patienter, hvis dosis af Ribavirin Mylan reduceres til 600 mg per dag, skal tage en kapsel à 200 mg om morgenen og to kapsler à 200 mg om aftenen.

Hos børn og unge, der behandles med Ribavirin Mylan plus interferon alfa-2b, skal dosis af Ribavirin Mylan reduceres til 7,5 mg/kg/dag.

Note 2:

Hos voksne patienter og børn og unge, der behandles med Ribavirin Mylan plus interferon alfa-2b, skal dosis af interferon alfa-2b reduceres med en halv dosis.

Specielle populationer

Brug ved nedsat nyrefunktion: Ribavirins farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat kreatinin-clearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Derfor anbefales det, at alle patienters nyrefunktion evalueres før påbegyndelse af behandling med Ribavirin Mylan. Patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min. må ikke blive behandlet med Ribavirin Mylan (se pkt. 4.3). Patienter med nedsat nyrefunktion skal monitoreres meget omhyggeligt med henblik på udvikling af anæmi. Hvis serumkreatinin stiger til > 2 mg/dl (**Tabel 3**), skal Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b seponeres.

Brug ved nedsat leverfunktion: Der er ikke farmakokinetisk interaktion mellem ribavirin og leverfunktion (se pkt. 5.2). Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis af Ribavirin Mylan ved patienter med nedsat leverfunktion. Brugen af ribavirin er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion eller ikke-kompenseret levercirrose (se pkt. 4.3)

Brug til ældre (≥ 65 år): Der ser ikke ud til at være nogen signifikant aldersrelateret effekt på ribavirins farmakokinetik. Som hos yngre patienter skal nyrefunktionen dog evalueres før anvendelse af Ribavirin Mylan (se pkt 5.2).

Pædiatrisk population (patienter under 18 år): Ribavirin Mylan kan bruges i kombination med interferon alfa-2b til børn på 3 år og derover og unge. Valg af formulering er baseret på patientens

individuelle karakteristika (se pkt. 4.1). Sikkerhed og effektivitet ved brug af Ribavirin Mylan sammen med pegyleret interferon eller andre former for interferon (dvs. ikke alfa-2b) er ikke blevet evalueret, hvad angår denne patientgruppe.

Patienter, der er co-inficerede med HCV/HIV: Patienter, der får NRTI-behandling i forbindelse med ribavirin og interferon alfa-2b kan have større risiko for mitokondrietoksicitet, laktatacidose og hepatisk dekomensation (se pkt. 4.4). Der henvises også til produktresuméerne for antiretrovirale lægemidler

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
 - For gravide kvinder (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3): Ribavirin Mylan må ikke initieres, før et negativt resultat fra en graviditetstest er opnået umiddelbart før behandlingsstart.
 - Amning.
 - Anamnese med allerede eksisterende alvorlig hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom, i de foregående seks måneder (se pkt. 4.4).
 - Patienter med alvorlige, svækkende sygdomstilstande.
 - Patienter med kronisk nyreinsufficiens, patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut og/eller i hæmodialyse.
 - Alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller C) eller ikke-kompenseret levercirrose.
 - Hæmoglobinopatis (for eksempel thalassemia, seglcelleanæmi).
- Initiering af peginterferon alfa-2b er kontraindiceret i HCV/HIV-patienter med cirrhose og en Child-Pugh score ≥ 6 .

Børn og unge:

- Eksisterende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

På grund af samtidig indgift af interferon alfa-2b:

- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS):

Alvorlig CNS-påvirkning, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, er set hos nogle patienter under ribavirin kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge, behandlet med ribavirin i kombination med interferon alfa-2b, blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) i behandling og i løbet af de 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske reaktioner (såsom depression, emotionel labilitet og dødsangst). Andre CNS virkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den behandlende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmordstanker identificeres, anbefales det, at behandling med ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b afbrydes, og at patienten følges, og psykiatrisk intervention institueres efter behov.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser: Hvis behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter

en passende individualiseret diagnostisk og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

Brug af ribavirin og interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Pædiatrisk population: Vækst og udvikling:

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsterapi, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt. Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med pegyleret interferon/ribavirin er indikative for betragtelig højdereduktion. 32 % (30/94) af forsøgspersonerne viste >15 percentilreduktion på højdepercentilen for alderen 5 år efter afsluttet behandling (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard interferon/ribavirin er også indikativ for betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med baseline) hos 21 % (n=20) af børnene, til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at betænke at kombinationsterapien inducerede væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdoms karakteristika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ effekt på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspræng for at reducere risikoen for væksthæmning. Selvom data er begrænsede, blev der ikke set tegn på langtidsvirkning på kønsmodningen i det lange opfølgende observationsstudie.

Anvendelse af ribavirin som monoterapi er ifølge resultater fra kliniske undersøgelser ikke effektivt, og ribavirin skal ikke anvendes alene. Sikkerhed og effekt af denne kombination er udelukkende vist for ribavirin kapsler sammen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b injektionsvæske, opløsning.

Alle patienter i de valgte undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget en leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (eksempelvis patienter med genotype 2 og 3) kan behandling være mulig uden histologisk bekræftelse. Gældende behandlingsvejledninger bør tages i betragtning med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før start af behandling.

Hæmolyse: Et fald i hæmoglobin niveau til < 10 g/dl blev set hos op til 14 % af voksne patienter og hos 7 % af børn og unge behandlet med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser. Selvom ribavirin ikke har nogen direkte kardiovaskulære virkninger, kan anæmi i forbindelse med ribavirin medføre forringelse af hjertefunktionen eller forværring af symptomerne på koronarsygdom eller begge. Ribavirin Mylan skal således anvendes med forsigtighed til patienter med forudeksisterende hjertesygdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal undersøges før

behandlingsstart og overvåges klinisk under behandling; ved eventuel forringelse skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulært: Voksne patienter med tidligere hjertesvigt, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmi sygdomme skal følges tæt. Det anbefales, at de patienter, som har haft hjerteproblemer, skal have taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men behandlingsophør kan være påkrævet. Der er ingen resultater for børn eller unge med hjertesygdomme i anamnesen.

Akut overfølsomhed: I tilfælde af udvikling af akut overfølsomhedsreaktion (for eksempel urticaria, angioødem, bronkielekstriktion, anafylaksi), skal Ribavirin Mylan øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling initieres. Forbigående udslæt kræver ikke behandlingsophør.

Okulære ændringer: Ribavirin anvendes i kombinationsbehandling med alfa-interferoner. Ved kombinationsbehandling med alfa-interferoner er der i sjældne tilfælde set retinopati herunder blødninger i nethinden, nethinde-ekssudater, papilødem, opticus neuropati og synstap grundet nethindearterie- eller -veneokklusion. Alle patienter bør ved baseline have foretaget en undersøgelse af øjnene. Patienter, der klager over nedsat eller tabt syn bør, omgående have en komplet undersøgelse af øjet. Patienter med allerede eksisterende øjensygdomme (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati) bør få foretaget regelmæssige øjenundersøgelser, hvis de er i kombinationsbehandling med alfa-interferoner. Kombinationsbehandling med alfa-interferoner skal ophøre hos patienter, der udvikler ny eller forværring af øjensygdom.

Leverfunktion: Enhver patient, der udvikler betydelig påvirkning af leverfunktionen under behandling, skal følges nøje. Afbryd behandling hos patienter, der udvikler forlængede koagulationsmarkører, hvilket kan være tegn på leverdekompensation.

Mulighed for forværret immunsuppression: Litteraturen angiver, at pancytopeni og knoglemarvssuppression indtræder inden for 3 til 7 uger efter administrationen af peginterferon og ribavirin samtidig med azathioprin. Denne myelotoksicitet var reversibel inden for 4 til 6 uger efter ophør af HCV-antiviral-behandling sammen med azathioprin og opstod ikke igen ved genoptagelse af behandlingerne hver for sig (se pkt. 4.5).

Supplerende thyroideamonitorering specifikt for børn og unge:

Omtrent 12 til 21 % af børn behandlet med ribavirin og interferon alfa-2b (pegylet og ikke pegylet) fik øget thyroideastimulerende hormon (TSH). Omtrent 4 % andre havde et forbigående fald til under den nedre normallignelse. Inden initiering af interferon alfa-2b-behandling, skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroideaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. Interferon alfa-2b (pegylet og ikke pegylet) behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes indenfor normalområdet ved medicinsk behandling. Thyroideadysfunktion har været observeret under behandling med ribavirin og interferon alfa-2b og under behandling med ribavirin og peginterferon alfa-2b. Hvis thyroideaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroideastatus evalueres, og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge patienter bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroideadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv:

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose:

Der bør udvises forsigtighed hos hiv-positive personer, som samtidig er inficeret med HCV, og som får behandling med nukleosid revers transcriptasehæmmer (NRTI) (især ddI og d4T) og kombineret interferon alfa-2b/ribavirin behandling. Hos den hiv-positive population, som får et NRTI regimen, bør lægen nøje følge markører for mitokondrietoksicitet og mælkesyreacidose, når ribavirin indgives. Især anbefales:

- samtidig indgift af Ribavirin Mylan og didanosin ikke på grund af risiko for mitokondrietoksicitet (se pkt. 4.5).
- samtidig indgift af Ribavirin Mylan og stavudin bør undgås for at begrænse risiko for overlappende mitokondrietoksicitet.

Hepatisk dekompenisering hos HCV/hiv co-inficerede patienter med fremskreden cirrose: Patienter med samtidig HCV/hiv infektion og fremskreden cirrose, som modtager højaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan have en øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Tillæg af behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen hos denne patient undergruppe. Andre baseline-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for hepatisk dekompenisering omfatter behandling med didanosin og forhøjet bilirubin. Co-inficerede patienter, der modtager både antiretroviral (ARV) og antihepatisk behandling, bør monitoreres tæt. Deres Child-Pugh score bør vurderes under behandling. Patienter som udvikler hepatisk inkomensation, bør have deres antihepatiske behandling seponeret øjeblikkeligt, og ARV behandlingen skal revurderes.

Hæmatologiske unormaliteter hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion:

Patienter, der samtidig er inficeret med HCV/hiv og som modtager peginterferon alfa-2b/ribavirin behandling og HAART kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske unormaliteter (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med HCV mono-inficerede patienter. Selvom hovedparten af dem kunne afhjælpes med en reduktion i dosis, bør tæt monitorering af hæmatologiske parametre foretages i denne population af patienter (se pkt. 4.2 og under "Laboratorieanalyser" og pkt. 4.6). Patienter, der er blevet behandlet med ribavirin og zidovudin, har en øget risiko for udvikle anæmi. Samtidig anvendelse af ribavirin med zidovudin kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Patienter med lave CD4-tællinger:

Hos patienter, der er co-inficeret med HCV/hiv, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata (N = 25) tilgængelige i patienter med CD4-tællinger mindre end 200 celler/ μ l. Der er derfor grund til at udvise forsigtighed i behandlingen af patienter med lave CD4-tællinger.

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med HCV-behandling, henvises der til disses respektive produktresuméer for kendskab og håndtering af toksicitet der er specifikke for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med ribavirin og peginterferon alfa-2b.

Dentale og parodontale lidelser: Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieanalyser: Standard hæmatologiske tests og blodkemi (komplet blodtælling og differentialtælling, blodpladetæl, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunktionsundersøgelser, urinsyre) skal udføres hos alle patienter før påbegyndelse af behandling. Acceptable baselineværdier, der kan betragtes som en vejledning for initiering af Ribavirin Mylan behandling:

- | | |
|-----------------|---|
| • Hæmoglobin | Voksne: ≥ 12 g/dl (kvinder); ≥ 13 g/dl (mænd) |
| | Børn og unge: ≥ 11 g/dl (kvinder); ≥ 12 g/dl (mænd) |
| • Blodplader | $\geq 100.000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofil tal | $\geq 1.500/\text{mm}^3$ |

Laboratorieundersøgelser skal udføres efter 2 og 4 ugers behandling og herefter regelmæssigt efter klinisk behov. HCV-RNA bør måles løbende under behandlingen (se pkt. 4.2).

For fertile kvinder: Kvindelige patienter skal have en rutine graviditetstest udført hver måned under behandling og i fire måneder derefter. Kvindelige partnere til mandlige patienter skal have en rutine graviditetstest udført hver måned under behandling og i syv måneder derefter (se pkt. 4.6).

Urinsyre kan øges med Ribavirin Mylan på grund af hæmolyse. Derfor skal muligheden for udvikling af gift følges nøje hos prædisponerede patienter.

Anvendelse hos patienter med sjældne arvelige lidelser: Hver Ribavirin Mylan kapsel indeholder 15 mg lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Resultater af *in vitro* studier med både humane og rotte levermikrosompræparater viste ingen CYP-enzymmediert metabolisme af ribavirin. Ribavirin hæmmer ikke CYP-enzymmer. Der er ingen tegn fra toksicitetsundersøgelser på, at ribavirin inducerer leverenzymmer. Der er således minimal mulighed for CYP-enzymbaserede interaktioner.

Ribavirin kan muligvis påvirke azathioprins metabolisme ved at have en inhibitorisk virkning på inosin-monofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthioinosin-monofosfat (6-MTIMP), som har været forbundet med myelotoksicitet hos patienter, som behandles med azathioprin. Brug af pegylerede alfa-interferoner og ribavirin sammen med azathioprin bør undgås. I individuelle tilfælde, hvor fordelene ved administrationen af ribavirin sammen med azathioprin opvejer den potentielle risiko, anbefales tæt hæmatologisk monitorering ved samtidig brug af azathioprin for at identificere tegn på myelotoksicitet. Ved tegn på myelotoksicitet bør behandlingen med disse lægemidler afbrydes (se afsnit 4.4).

Ingen interaktionsundersøgelser er udført med ribavirin og andre lægemidler med undtagelse af peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Interferon alfa-2b: Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdosis farmakokinetisk undersøgelse.

Antacida: Bioavailabiliteten af ribavirin 600 mg blev reduceret ved samtidig indtagelse af et antacidum indeholdende magnesium, aluminium og simetikon: AUC₀₋₁₂ faldt 14 %. Det er muligt, at den mindskede bioavailabilitet i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Denne interaktion betragtes ikke som værende klinisk relevant.

Nukleosidanaloger: Anvendelse af nukleosid-analoger, alene eller i kombination med andre nukleosider, har resulteret i lactacidose. Farmakologisk øger ribavirin fosforylerede metabolitter af purinnukleosider *in vitro*. Denne virkning kunne øge den risiko for lactacidose, der er forårsaget af purinnukleosid-analoger (såsom didanosin eller abacavir). Samtidig indgivelse af Ribavirin Mylan og didanosin anbefales ikke. Rapporter om mitokondrietoksicitet, særligt mælkesyreacidose og pancreatitis, nogle gange har været rapporteret (se pkt. 4.4).

Til trods for at den nøjagtige mekanisme stadig mangler at blive belyst, er der set forværring af anæmi som følge af ribavirin, når zidovudin er en del af de lægemidler, der anvendes til behandling af hiv. Samtidig anvendelse af ribavirin med zidovudin kan ikke anbefales som følge af en øget risiko for anæmi (se pkt. 4.4). Det bør overvejes, hvorvidt zidovudin kan erstattes i en kombinationsbehandling med anti-retrovirale (ART) lægemidler, hvis en sådan allerede er etableret. Dette vil være særligt vigtigt for patienter, der har zidovudininduceret anæmi i anamnesen.

En mulighed for interaktioner kan være til stede i op til to måneder (fem halveringstider for ribavirin) efter ophør af Ribavirin Mylan behandling på grund af den lange halveringstid (se pkt. 5.2).

Der er ingen tegn på, at ribavirin har interaktion med ikke-nukleosid reverse transcriptase-hæmmere eller proteasehæmmere.

Der er rapporteret modstridende resultater i litteraturen om samtidig administration af abacavir og ribavirin. Nogle data tyder på, at hiv/HCV-co-inficerede patienter, der får abacavir-holdig AR-behandling, kan være i risiko for respondere dårligere på pegyleret interferon/ribavirin-behandling. Der bør udvises forsigtighed, når de 2 lægemidler administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvindelige patienter: Ribavirin Mylan må ikke anvendes af gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3). Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter (se pkt. 5.3). Behandling med Ribavirin Mylan må kun initieres, når der foreligger en negativ graviditetstest umiddelbart før behandlingsstart. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i fire måneder efter, behandlingen er afsluttet. Rutinemæssig graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Hvis der opstår graviditet under behandlingen eller inden for fire måneder efter ophørt behandling, skal patienten informeres om den betydelige teratogene risiko ved ribavirin for fosteret.

Mandlige patienter og deres kvindelige partnere: Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos partnere til mandlige patienter, der tager Ribavirin Mylan (se pkt. 4.3 og 5.3). Ribavirin ophobes intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. Det er uvist, om ribavirin i sædvaske vil udøve de potentielle teratogene eller genotoksiske virkninger på det humane embryo/foster. Selvom resultater fra omkring 300 prospektivt fulgte graviditeter med paternal eksponering for ribavirin ikke har vist en øget risiko for misdannelse sammenlignet med den almindelige population og heller intet specifikt mønster for misdannelser, skal mandlige patienter eller deres kvindelige partnere rådes til at anvende effektiv kontraception under behandling med Ribavirin Mylan og i syv måneder efter behandlingen. Mænd, hvis partnere er gravide, skal informeres om at anvende kondom for at minimere overførsel af ribavirin til partneren.

Graviditet:

Anvendelsen af Ribavirin Mylan er kontraindiceret under graviditet.

Amning:

Det vides ikke, om ribavirin udskilles i modermælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos ammede spædbørn, skal amningen ophøre, før behandlingsstart.

Fertilitet:

Prækliniske data:

- Fertilitet: I dyrestudier gav ribavirin reversible virkninger på spermatogenese (se pkt. 5.3).
- Teratogenecitet: Betydeligt teratogent og/eller embryocidt potentiale er vist for ribavirin i alle dyrearter, i hvilke tilstrækkelige undersøgelser er blevet udført, og forekommer ved så lave doser som en tyvendedel af den anbefalede humane dosis (se pkt. 5.3).
- Genotoksicitet: Ribavirin bevirker genotoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ribavirin Mylan har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner; peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b anvendt i kombination kan imidlertid have en virkning. Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling, skal således advares mod at køre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne patienter:

Sikkerheden ved ribavirin kapsler er vurderet på basis af data fra fire kliniske undersøgelser hos patienter uden tidligere eksponering for interferon (interferon-naive patienter): to undersøgelser vurderede ribavirin-kapsler i kombination med interferon alfa-2b, to undersøgelser vurderede ribavirin-kapsler i kombination med peginterferon alfa-2b.

Patienter, som behandles med interferon alfa-2b og ribavirin efter tidligere relaps efter interferon behandling, eller som behandles i en kortere periode, har sandsynligvis en bedre sikkerhedsprofil end den nedenfor beskrevne.

Tabel 4 viser de bivirkninger, som er set i kliniske undersøgelser på voksne naive patienter behandlet i 1 år, såvel som de bivirkninger, som er set efter markedsføring. Et givet antal bivirkninger tilskrevet interferonbehandling, men som har været rapporteret i sammenhæng med hepatitis C-behandling (i kombination med ribavirin) er også listet i **Tabel 4**. Desuden refererer SPCet for peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b til bivirkninger, der kan tilskrives interferoners monoterapi. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 4 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Ribavirin Mylan med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Virusinfektion, pharyngitis
Almindelig	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, luftvejsinfektion, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, urivejsinfektion
Ikke almindelig:	Infektion på infektionsstedet, nedre luftvejsinfektion
Sjælden	Lungebetændelse*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Anæmi, neutropeni
Almindelig	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Meget sjælden	Aplastisk anæmi*
Ikke kendt	Pure red cell-aplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed over for lægemidlet
Sjælden	Sarcoidosis*, reumatoid arthritis (nyopstået eller forværret)
Ikke kendt	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria, angioødem, forsnævring af bronkierne, anafylaksi
Det endokrine system	
Almindelig	Hypothyroidisme, hypertyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi
Almindelig	Hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokalcæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi*
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Depression, angst, emotionel labilitet, søvnløshed
Almindelig	Selv mordstanker, psykose, aggressiv opførsel,

	forvirring, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, abnorme drømme, gråd
Ikke almindelig	Selvmondsforsøg, panik anfald, hallucinationer
Sjælden	Bipolar lidelse*
Meget sjælden	Selv mord*
Ikke kendt	Drabstanker*, mani*, ændring i mental status
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, nedsat koncentration
Almindelig	Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, paræstesi, dysfoni, tab af smagssans, hypæstesi, hyperæstesi, hypertoni, dødsghed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden	Kramper*
Meget sjælden	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskæmi*, hjernebetændelse*, polyneuropati*
Ikke kendt	Ansigtsslammelse, motorisk neuropati
Øjne	
Almindelig	Synsforstyrrelser, løst syn, konjunktivitis, øjenirritation, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse, tørre øjne
Sjælden	Blødninger i netinden*, retinopati (herunder macula ødem)*, nethindearterieokklusion*, nethindeveneokklusion*, optisk neuropati*, papilloedem*, synstab eller tab af synsfelt*, nethinde-ekksudater*
Øre og labyrint	
Almindelig	Vertigo, nedsat/tab hørrelse, tinnitus, øresmerter
Hjerte	
Almindelig	Hjertebanken, takykardi
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Sjælden	Kardiomyopati*, arytmi*
Meget sjælden	Iskæmisk hjertesygdom*
Ikke kendt	Perikardial effusion*, perikarditis*
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hypotension, hypertension, rødme
Sjælden	Vasculitis
Meget sjælden	Perifer iskæmi*
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Almindelig	Næseblod, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, næsetæthed, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeal smerter, tør hoste
Meget sjælden	Lungeinfiltration*, pneumoni*, interstitial pneumonitis*
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Diarre, opkastning, kvalme, abdominal smerte
Almindelig	Ulcerøs stomatitis, stomatitis, mundsår, colitis, smerte i højre øvre kvadrant, dyspepsi, gastro-øsofageal refluks*, glossitis, cheilitis, abdominal udspiling, tandkødsblødning, tandkødsbetændelse, løse afføringer, tandlidelse,

	forstoppelse, flatulens
Ikke almindelig	Pancreatitis, mundsmerter
Sjælden	Iskæmisk colitis
Meget sjælden	Colitis ulcerosa*
Ikke kendt	Rodbetændelse, tandlidelse, pigmentering af tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig	Leverforstørrelse, gulsot, hyperbilirubinæmi*
Meget sjælden	Hepatocytet (herunder dødelig)*
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeeci, pruritus, tør hud, udslæt
Almindelig	Psoriasis, forværrer psoriasis, eksem, lysoverfølsomhedsreaktion, maculopapuløst udslæt, erythematøst udslæt, nattesved, hyperhidrosis, dermatitis, akne, furunkulose*, erythem, urticaria, hudlidelse, blå mærker, øget svedtendens, unormal hårstruktur, neglelidelse*
Sjælden	Kutan sarkoidose
Meget sjælden	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erytema multiforme*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter
Almindelig	Arthritis, rygsmerter, muskelspasmer, ekstremitetsmerter
Ikke almindelig	Knogle smerter, muskelsvaghed
Sjælden	Rhabdomyolyse*, myositis*
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Øget vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden	Nyresvigt, nyreinsufficiens*
Meget sjælden	Nefrotisk syndrom*
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	<u>Kvinder</u> : Amenorrhea, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, dysmenorrhea, brystsmerte, ovarielidelse, vaginallidelse. <u>Mænd</u> : Impotens, prostatitis, erektil dysfunktion, Seksuel dysfunktion (ikke specificeret)*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, rigor, feber, influenzalignende symptomer, asteni, irritabilitet
Almindelig	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifere ødemer, utilpashed, smerte på injektionsstedet, unormal fornemmelse, tørst
Ikke almindelig	Ansigtsodem
Sjælden	Nekrose på injektionsstedet
Undersøgelser	
Meget almindelig	Vægtfald
Almindelig	Hjertemislid

* Ovenstående frekvenser er fra kliniske forsøg med ribavirin i kombination med interferon alfa-2b (pegylet eller non-pegylet), da ribavirin altid udskrives samtidig med et alfa-interferon produkt, og de listede bivirkninger, som inkluderede reflekterende erfaring efter markedsføring, ikke tillader præcis kvantificering af frekvens.

Et fald i hæmoglobinkoncentration på > 4g/dl blev set hos 30 % af patienter behandlet med ribavirin og peginterferon alfa-2b og 37 % af patienter behandlet med ribavirin og interferon alfa-2b. Hæmoglobinværdierne faldt til under 10 g/dl hos op til 14 % voksne patienter og 7 % børn og unge behandlet med ribavirin i kombination med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfælde af anæmi, neutropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Der var nogle tilfælde af mere alvorlig neutropeni hos patienter behandlet med ribavirin-kapsler i kombination med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3: 39 af 186 [21 %]) og WHO grad 4: 13 af 186 [7 %]); WHO grad 3 leukopeni blev også rapporteret hos 7 % af denne behandlingsgruppe.

En stigning i urinsyre og indirekte bilirubin værdier forbundet med hæmolyse blev set hos nogle patienter behandlet med ribavirin anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser, men værdierne vendte tilbage til baseline niveau fire uger efter afsluttet behandling. Blandt disse patienter med forhøjede urinsyreværdier udviklede meget få patienter behandlet med kombinationen klinisk gigt, men ingen af dem krævede behandlingsjustering eller afbrydelse fra de kliniske undersøgelser.

Patienter med samtidig infektion med HCV/hiv

For HCV/hiv co-inficerede patienter, der modtog ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, har der været rapporteret andre bivirkninger (som ikke blev rapporteret hos mono-inficerede patienter). Bivirkningerne, der har været rapporteret i undersøgelserne med en hyppighed > 5 % var: oral candidiasis (14 %), pådraget lipodystrofi (13 %), nedsat CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), øget gamma-glutamyltransferase (9 %), rygsmerter (5 %), øget amylase i blodet (6 %), øget mælkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitis (6 %), øget lipase (6 %) og smerte i lemmerne (6 %).

Mitokondriel toksicitet:

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose har været rapporteret hos HIV-positive patienter, der modtog NRTI regimen og associeret ribavirin for samtidig HCV-infektion (se pkt. 4.4).

Laboratorieværdier for samtidig infektion med HCV/hiv

Selvom hæmatologisk toksicitet af neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom mere hyppigt hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv, kunne hovedparten afhjælpes med modificering af dosis og krævede sjældent for tidlig afbrydelse af behandling (se pkt. 4.4). Hæmatologiske unormaliteter blev rapporteret mere hyppigt hos patienter, der modtog ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b sammenlignet med patienter, der modtog ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I undersøgelse 1 (se pkt. 5.1) blev fald i niveau af absolut neutrofiltælling under 500 celler/mm³ observeret hos 4 % (8/194) af patienterne, og fald i blodplader under 50.000/mm³ blev observeret i 4 % (8/194) af de patienter, der modtog ribavirin-kapsler i kombination med peginterferon alfa-2b. Anæmi (hæmoglobin < 9,4 g/dl) blev rapporteret i 12 % (23/194) af patienterne, der blev behandlet med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Fald i CD4-lymfocytter

Behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b blev associeret med fald i absolut CD4+ celletælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+ celleprocenten. Faldet i CD4+ celletællinger var reversibel efter dosisreduktion eller behandlingsophør. Anvendelsen af ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b havde ingen observerbar negativ indvirkning på kontrollen af hiv-viræmi under behandling eller opfølgning. Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige (N = 25) hos co-inficerede patienter med CD4+ celletællinger < 200/µl (se pkt. 4.4).

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med HCV-behandling, henvises der til disses respektive produktresuméer for kendskab og håndtering af toksicitet der er specifikke for det enkelte produkt samt potentialet for overlappende toksiciteter med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Pædiatrisk population:

I kombination med peginterferon alfa-2b

I et klinisk forsøg med 107 børn og unge patienter (3 til 17 år) behandlet med peginterferon alfa-2b og ribavirin som kombinationbehandling var dosis ændring nødvendig hos 25 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. Ved kombinationsbehandling i op til 48 uger med pegyleret interferon

alfa-2b og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Vægttab og væksthæmning var meget almindeligt under behandlingen (ved slutningen af behandlingen var gennemsnitlig reduktion fra baseline i vægt- og højdepercentil henholdsvis 15 percentiler og 8 percentiler) og væksthastighed var inhiberet (< 3. percentil i 70 % af patienterne).

Ved udgangen af 24 ugers opfølgning efter behandlingen var den gennemsnitlige reduktion i forhold til baseline i vægt- og højdepercentiler stadig henholdsvis 3 percentiler og 7 percentiler, og 20 % af børnene fortsatte med at have hæmmet vækst (væksthastighed < 3. percentil). 94 af 107 børn blev inkluderet i det opfølgende 5-årige langtidsstudie. Virkningen på væksten var mindre hos de børn, der var blevet behandlet i 24 uger end hos dem, der var blevet behandlet i 48 uger. Blandt de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger, reduceredes percentilen for alderen henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen. Hos 24 % (11/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og 40 % (19/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion på > 15 percentil for alderen i perioden fra før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til *baseline*-percentilerne før forbehandlingen. Hos 11 % (5/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger og 13 % (6/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion fra *baseline* før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning på > 30 percentiler for alderen. Med hensyn til vægten var der en reduktion i vægten for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,3 og 5,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Med hensyn til BMI var der en reduktion i BMI for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,8 og 7,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Reduktion i den gennemsnitlige højdepercentil efter 1 års langtidsopfølgning var mest fremtrædende hos børn i præpuberteten. Reduktionen i højde, vægt og BMI, som blev set i behandlingsfasen i sammenligning med en normativ population, var ikke fuldstændigt indhentet ved afslutningen af perioden med langtidsopfølgning for børn, der havde været i behandling i 48 uger (se pkt. 4.4).

I behandlingsfasen af dette studie var den mest udbredte bivirkning hos alle forsøgspersonerne feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og injektionskoncentration-site erytem (29 %). En af forsøgspersonen ophørte behandlingen som følge af en bivirkning (trombocytopeni). Flertallet af bivirkninger i studiet var milde eller moderate i sværhedsgrad. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 7 % (8 / 107) af alle forsøgspersonerne og inkluderede smerter ved injektionsstedet (1 %), smerter i ekstremitet (1 %), hovedpine (1 %), neutropeni (1 %), og feber (4 %). Vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger, som opstod i denne patientpopulation var nervøsitet (6 %), aggression (3 %), vrede (2%), depression / trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %) og 9 forsøgspersoner modtog levothyroxin behandling for hypothyroidisme / forhøjede TSH.

Kombinationsterapi med interferon alfa-2b

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år, behandlet i kombination med interferon alfa-2b og ribavirin, afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såsom nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden, havde børnene en gennemsnitlig højde af 44. percentil, der lå under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige baseline-højde (48. percentil). Tyve (21 %) af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Endelig sluthøjde var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsatte med at udvise manglende højde på > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandlingen i op til 48 uger med interferon alfa-2b og ribavirin, blev væksthæmning observeret, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgingsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

Rapporterede bivirkninger i **Tabel 5** er baseret på erfaring fra de to multicenter kliniske undersøgelser med børn og unge i behandling med ribavirin med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af ribavirin i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Virusinfektion, pharyngiti
Almindelig	Svampeinfektion, bakterieinfektion, pulmonær infektion, nasopharyngitis, streptokok betændelse i svelget, otitis media, sinusitis, tandbylder, influenza, mæslesyge, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Ikke almindelig	Lungebetændelse, ascariis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Anæmi, neutropeni
Almindelig	Thrombocytopeni, lymfadenopati,
Det endokrine system	
Meget almindelig	Hypothyreoidisme
Almindelig	Hyperthyreoidisme, virilisering
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi, øget appetit, nedsat appetit
Almindelig	Hypertriglyceridæmi, hyperurikæmi
Psykkiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Depression, søvnløshed, emotionel labilitet
Almindelig	Selvmodstanker, aggression, forvirring, påvirke ansvarlighed, unormal opførsel, uro, søvngængeri, angst, humør ændring, rastløshed, nervøsitet, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, apati
Ikke almindelig	Abnorm opførelse, nedtrykt humør, følelsesmæssig forstyrrelse, frygt, mareridt
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, nedsat koncentration, somnolens, opmærksomheds forstyrrelser, dårlig søvn kvalitet
Ikke almindelig	Neuralgia, sløvhed, psykomotorisk hyperaktivitet
Øjne	

Almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse
Ikke almindelig	Blødning i øjets bindehinde, øjen kløe, ceratitis, sløret syn, lysoverfølsomhed
Øre og labyrint	
Almindelig	Svimmelhed
Hjerte	
Almindelig	Takykardi, hjertebanken
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Blegthed, rødme
Ikke almindelig	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø, tachypnoea, næseblod, hoste, næsetæthed, næseirritation, næseflåd, nysen, pharyngealis smerte
Ikke almindelig	Hiven efter vejret, nasal ubehag
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Abdominal smerte, øvre abdominal smerte, opkastning, diarre, kvalme
Almindelig	Mundsår, ulcerøs stomatitis, stomatitis, aphthae stomatitis, dyspepsi, cheilitis, glossitis, gastro-øsofageal reflux, rektal lidelse, gastrointestinal lidelse, forstoppelse, løse afføringer, tandpine, tandlidelse, maves ubehag, oral smerte
Ikke almindelig	Tandkøbsbetændelse
Lever og galdeveje	
Almindelig	Unormal leverfunktion
Ikke almindelig	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeeci, udslæt
Almindelig	Pruritus, lysoverfølsomhedsreaktion, maculopapuløst udslæt, eksem, hyperhidrosis, akne, hudlidelse, neglelidelse, hudmisfarvning, tør hud, erythem, blå mærker
Ikke almindelig	Pigmenterings forstyrrelse, atopisk dermatitis, hud eksfoliation
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Arthralgi, myalgi, muskuloskeletal smerte
Almindelig	Smerte i ekstremiteterne, rygsmerte, muskelsammentrækninger
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Ufrivillig vandladning, ændret vandladningsfrekvens, urininkontinens, proteinuri
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	<u>Kvinder:</u> Amenorrhea, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, vaginallidelse, <u>Mænd:</u> testikulær smerte
Ikke almindelig	<u>Kvinder:</u> dysmenoré
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, træthed, rigor, feber, influenzalignende sygdom, asteni, utilpashed, irritabilitet
Almindelig	Brystsmerter, ødem, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, tørhed på

	injektionsstedet, kold følelse
Ikke almindelig	Bryst ubehag, ansigtssmerter, injektionssteds induration
Undersøgelser	
Meget almindelig	Nedsat voksehastighed (højde- og/eller vægtfald i forhold til alder)
Almindelig	Øget blod thyroide stimulerende hormone, øget thyroglobulin
Ikke almindelig	Positiv anti-thyroid antistof
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Hudrifter
Ikke almindelig	Kontusion

De fleste af ændringerne i laboratorieværdierne for de kliniske forsøg med ribavirin /peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Fald i hæmoglobin, hvide blodlegemer, blodplader, neutrophils og stigning i bilirubin kan påkræve en dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2). Selv om der blev observeret ændringer i laboratorieværdier hos nogle patienter behandlet med ribavirin anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b i kliniske forsøg, vendte værdierne tilbage til baseline niveau inden for et par uger efter afslutningen af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via :

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser med ribavirin anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b var den højeste rapporterede overdosering en total dosis på 10 g ribavirin (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injektioner med 3 MIE hver) anvendt på en dag af en patient i forsøg på selvmord. Patienten blev observeret i to dage på skadestue, og i denne periode blev der ikke noteret nogen bivirkning fra overdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale stoffer, nukleosider og nukleotider (eksklusiv reverse transcriptase-hæmmere), ATC-kode: J05A B04

Virkningsmekanisme

Ribavirin (Ribavirin Mylan) er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro* aktivitet mod nogle RNA og DNA virus. Mekanismen ved hvilken ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b udøver sine virkninger mod HCV er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

Orale former for ribavirin monoterapi er blevet undersøgt til behandling af kronisk hepatitis C i flere kliniske undersøgelser. Resultater fra disse undersøgelser viste, at ribavirin monoterapi ikke havde nogen

effekt på at fjerne hepatitis virus (HCV-RNA) eller forbedre leverhistologien efter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders opfølgning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksen population

Anvendelsen af ribavirin i kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b blev vurderet i en række kliniske undersøgelser. Mulige patienter til disse undersøgelser havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerase kædereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, samt en abnorm serum ALT.

Naive patienter

Tre undersøgelser vurderede anvendelsen af interferon hos naive patienter, to med ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle tilfælde varede behandlingen et år med en opfølgning på seks måneder. Det vedvarende respons ved slutningen af opfølgningen var signifikant forhøjet ved tilføjelsen af ribavirin kapsler til interferon alfa-2b (41 % mod 16 %, $p < 0,001$).

I kliniske undersøgelser C95-132 og I95-143 viste ribavirin + interferon alfa-2b kombinationsbehandling sig at være signifikant mere effektiv end interferon alfa-2b monoterapi (en fordobling i vedvarende respons). Kombinationsbehandling sænkede også relapsraten. Dette var tilfældet for alle HCV genotyper, især genotype 1, i hvilken relapsraten blev reduceret med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b monoterapi.

I klinisk undersøgelse C/I98-580 blev 1.530 naive patienter behandlet i et år med et af følgende kombinationsregimen:

- ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge) (n = 511).
- ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge i en måned efterfulgt af 0,5 mikrogram/kg/uge i 11 måneder) (n = 514).
- ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre gange om ugen) (n = 505).

I denne undersøgelse var kombinationen af ribavirin og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge) signifikant mere effektiv end kombinationen af ribavirin og interferon alfa-2b, især hos patienter inficeret med genotype 1. Vedvarende respons blev vurderet som responsraten seks måneder efter afsluttet behandling.

HCV genotype og baseline virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsrater. Responsrater i denne undersøgelse blev imidlertid vist også at være afhængige af dosis af ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de patienter, som fik > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dosis i en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusmængde, var responsrater signifikant højere end for de patienter, der fik ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (Tabel 6). Mens responsrater for patienter, der fik > 13,2 mg/kg ribavirin, var endnu højere.

Tabel 6 Vedvarende responsrater med ribavirin + peginterferon alfa-2b (efter ribavirin dosis [mg/kg], genotype og virusmængde)				
HCV Genotype	ribavirin dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %

	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)

P0,5/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 til 0,5 mikrogram/kg)

I/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en separat undersøgelse fik 224 patienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentligt i kombination med ribavirin 800 mg – 1.400 mg p.o. i 6 måneder (baseret på legemsvægt, kun tre patienter, der vejede > 105 kg, fik 1.400 mg dosen) (Tabel 7). Fireogtyve % havde bridging fibrose eller cirrose (Knodel 3/4).

Tabel 7. Virologisk respons ved afsluttet behandling, vedvarende virologisk respons og relaps efter HCV-genotype og virusmængde*			
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg en gang ugentlig plus ribavirin 800-1.400 mg/dag		
	Respons ved afsluttet behandling	Vedvarende virologisk respons	Relaps
Alle patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Enhver patient med et ikke målbart HCV-RNA niveau ved besøget i opfølgningsuge 12 og manglende resultater ved besøget i opfølgningsuge 24 blev betragtet som vedvarende responder. Enhver patient med manglende resultater i og efter perioden omkring opfølgningsuge 12 blev betragtet som en non-responder ved 24 ugers opfølgning.

Den 6 måneders behandlingsvarighed i denne undersøgelse blev tolereret bedre end et års behandling i den grundlæggende kombinationsundersøgelse; seponering hos 5 % mod 14 %, dosisjustering hos 18 % mod 49 %.

I et ikke-sammenlignende studie fik 235 patienter med genotype 1 og lav virusmængde (< 600.000 IE/ml) peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig i kombination med vægtjusteret ribavirin. Den totale vedvarende responsrate efter en 24 ugers behandlingsperiode var 80 %. Enogfyrre procent af forsøgspersonerne (97/235) havde plasma HCV-RNA niveauer under detektionsgrænsen ved behandlingens uge 4 og uge 24. I denne undergruppe af patienter var der 92 % (89/97) med vedvarende virologisk responsrate. Den høje vedvarende responsrate i denne undergruppe af patienter blev identificeret i en interimanalyse (n=49) og prospektivt bekræftet (n=48). Begrænsede historiske data indikerer, at behandling i 48 uger kan være forbundet med en højere vedvarende responsrate (11/11) og en lavere risiko for relaps (0/11 i sammenligning med 7/96 efter 24 ugers behandling).

Et stort randomiseret studie sammenlignede sikkerhed og effekt af behandling i 48 uger med to peginterferon alfa-2b/ribavirin regimer [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg og 1 µg/kg subkutant en gang ugentligt begge i kombination med ribavirin 800 til 1.400 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 µg subkutant en gang ugentligt med ribavirin 1.000 til 1.200 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser) hos 3.070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1. Respons på behandlingen blev målt ved vedvarende virologisk respons (SVR), der er defineret som ikke målbart HCV-RNA 24 uger efter behandlingen (se **Tabel 8**).

Tabel 8 Virologisk respons ved behandlingsuge 12, respons ved afslutning af behandlingen, tilbagefaldsrate *og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlings-gruppe	% (antal) af patienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuge 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (406/1.035)
Respons ved afslutning af behandlingen	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Tilbagefald	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR i patienter med ikke detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuge 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR analyse, med en nedre kvantificeringsgrænse på 27 IE/ml)

Mangel på tidligt virologisk respons ved behandlingsuge 12 (detekterbar HCV-RNA med < 2 log₁₀ reduktion fra baseline) var et kriterium for seponering af behandlingen.

I alle tre behandlingsgrupper, var den vedvarende virologiske respons rate ens. Hos patienter med afroamerikansk oprindelse (som er kendt for at være en dårlig prognostisk faktor for HCV udryddelse), medførte en behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirin kombinationsbehandling højere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1 µg/kg dosis. Ved peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg plus ribavirin dosen, var den vedvarende virologiske responsrate lavere hos patienter med cirrose, end patienter med normal ALT-værdi, hos patienter med en baseline viral load > 600.000 IE/ml, og hos patienter > 40 år. Kaukasiske patienter havde en højere vedvarende virologisk respons rate i forhold til de afroamerikanske. Blandt patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA efter endt behandling, var tilbagefald raten 24 %.

Forudsigelighed med hensyn til vedvarende virologisk respons hos naive patienter

Det virologisk respons ved uge 12, defineret som et fald på mindst 2-log viral load eller ikke-detekterbart niveau af HCV RNA. Den virologisk respons i uge 4, defineres som et fald på mindst 1-log viral load eller et ikke-detekterbart niveau af HCV-RNA. Disse tidspunkter (4- og 12 behandlingsuge) har vist sig at være prædiktiv med hensyn til vedvarende respons (**Tabel 9**).

Table 9 Prædiktiv værdi af virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1.400 mg kombinationsterapi		
	Negativ	Positiv

	Ingen respons ved behandlingsuge	Intet vedvarende respons	Negativ prædiktiv værdi	Respons ved behandlingsuge	Vedvarende respons	Positiv prædiktiv værdi
Genotype 1*						
Ved uge 4*** (n=950)						
HCV-RNA negativ	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativ eller ≥ 1 log fald i viral load	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ved uge 12*** (n=915)						
HCV-RNA negativ	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativ eller ≥ 2 log fald i viral load	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
Ved uge 12 (n= 215)						
HCV-RNA negativ eller ≥ 2 log fald i viral load	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotype 1 modtager 48 ugers behandling

**Genotype 2, 3 modtager 24 ugers behandling

***De præsenterede resultater er fra et enkelt tidspunkt. En patient kan mangle eller have haft et andet resultat for uge 4 og uge 12.

† Disse patienter blev anvendt i protokollen: Hvis HCV-RNA findes positiv i uge 12 og der er et fald på $< 2\log_{10}$ fra baseline, skal patienterne stoppe behandlingen. Hvis HCV-RNA findes positivt i uge 12 og der er et fald på $\geq 2\log_{10}$ fra baseline, skal de re-testes for HCV-RNA i uge 24, og hvis denne findes positivt, skal patienten stoppe behandlingen.

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af HCV og hiv. Respons på behandlingen i begge af disse undersøgelser er vist i **Tabel 10**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret, multicenterundersøgelse, der omfattede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) eller ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3-MIE TIW) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret, enkelt centerundersøgelse, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus

peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) eller ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheden var 48-uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af patienter, der var inficeret med genotype 2 eller 3 og viral load < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgningsperiode.

Tabel 10 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv

	Undersøgelse 1 ¹			Undersøgelse 2 ²		
	ribavirin (800 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ uge)	ribavirin (800 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p- værdi ^a	ribavirin (800- 1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/uge)	ribavirin (800- 1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p- værdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (9/17)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p-værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi square-test.

b: p værdi baseret på chi-square test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peginterferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peginterferon alfa-2b.

d: ribavirin dosis var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg, og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292:2327-2339-2848.

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

Histologisk respons

Leverbiopsier blev indhentet før og efter behandling i Undersøgelse 1 og var tilgængelige for 210 af de 412 forsøgspersoner (51 %). Både Metavirscore og Ishakgraden faldt blandt de forsøgspersoner, der blev behandlet med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b. Dette fald var signifikant blandt de responderende (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabile (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blandt de ikke-responderende. Med hensyn til aktivitet viste omkring en tredjedel af de vedvarende responderende bedring, og ingen viste forværring. Der var ingen bedring i relation til fibrosen, der blev observeret i undersøgelsen. Steatose var signifikant forbedret hos patienter, der var inficeret med HCV Genotype 3.

Tidligere behandlede patienter

- Gennemførelse af behandling af patienter hvor behandling med peginterferon alfa 2b i kombination med ribavirin tidligere har været uden effekt (relaps og non responder patienter):

229 patienter i en ikke sammenligningsundersøgelse, som havde moderat til svær fibrose, hvor tidligere behandling med kombinationen af alfa interferon/ribavirin var uden effekt, blev behandlet med peginterferon alfa-2b givet subkutant (1,5 mikrogram/kg/uge) i kombination med ribavirin baseret på legemsvægt. At tidligere behandling var uden effekt, blev defineret som værende relaps eller non respons (HCV-RNA positiv ved afslutningen på en 12 ugers behandling).

Patienter som var HCV-RNA negative ved afslutningen af en 12 ugers behandling fortsatte behandlingen i alt 48 uger og blev overvåget i de næste 24 uger efter behandlingen var afsluttet. 12 ugers respons på behandlingen blev defineret som ikke-målbart HCV-RNA efter 12 ugers behandling.

Sustained virologisk respons (SVR) er defineret som ikke-målbart HCV-RNA 24 uger efter endt behandling (Tabel 11).

Tabel 11 Responsrater på genbehandling af patienter som ikke har responderet på tidligere behandling					
	Patienter med ikke-målbart HCV-RNA efter 12 ugers behandling og SVR lige efter genbehandling				
	Interferon alfa/ribavirin		Peginterferon alfa/ribavirin		Samlet population*
	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Overordnet respons	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 (497/2.286) 19,5, 23,9
Tidligere respons					
Tilbagefald	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,5 (243/645) 32,8, 42,6
Genotype 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
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,5, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	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
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (69/182) 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
Genotype 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
Genotype					
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 (19/27) 42,5, 89,1	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 (113/429)	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 virus mængder					
HVL (≤600.000 IU/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
IUVL (≤600.000 IU/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-responders defineres som serum/plasma-HCV-RNA-positive ved afslutning af mindst 12 ugers behandling.
HCV-RNA-serum måles ved et videnskabeligt baseret kvantitativt polymerase-kædereaktions-assay på et centralt laboratorium

*Hensigt til at behandle-populationen inkluderer 7 patienter, hvor mindst 12 ugers tidligere behandling ikke er bekræftet.

Overordnet havde ca. 36 % (821/2.286) af patienterne ikke målbart HCV-RNA plasma niveau i den 12. behandlingsuge, målt ved hjælp af en videnskabelig baseret test (detektionsgrænse 125 IE/ml). I denne undergruppe opretholdt 56 % (463/823) den virologiske respons rate. For patienter som tidligere har været behandlet med ikke pegyleret interferon eller pegyleret interferon og som har været negative

i 12. behandlingsuge, var den fortsatte responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Blandt 480 patienter med > 2 log viral reduktion, men målbar virus i uge 12, fortsatte sammenlagt 188 patienter behandlingen. Hos disse patienter var SVR 12 %.

Non-responders som tidligere havde fået behandling med pegyleret interferon alfa/ribavirin, var mindre tilbøjelige til at respondere i 12. uge på genbehandling end non-responders på ikke pegyleret interferon alfa/ribavirin (12,4 % versus 28,6 %). Hvis respons i 12. uge imidlertid var opnået, var der en lille forskel i SVR uanset tidligere behandling eller tidligere respons.

- Genbehandling af relaps patienter med ribavirin og interferon alfa-2b kombinations behandling
To undersøgelser vurderede anvendelsen af ribavirin + interferon alfa-2b kombinationsbehandling hos relaps patienter (C95-144 og I95-145); 345 patienter med kronisk hepatitis, som havde fået relaps efter tidligere interferonbehandling, blev behandlet i seks måneder med en seks måneders opfølgning. Kombinationsbehandling med ribavirin + interferon alfa-2b resulterede i et vedvarende virologisk respons, der var ti gange større end ved interferon alfa-2b alene (49 % mod 5 %, $p < 0,0001$). Den gavnlige effekt blev opretholdt uafhængigt af standardforudsigelser om respons på interferon alfa-2b såsom virusmængde, HCV genotype og histologisk stadie.

Data for langtidsvirkning - Voksne

To store undersøgelser med langtidsopfølgning inkluderede 1.071 patienter og 567 patienter efter behandling i tidligere undersøgelser med henholdsvis non-pegyleret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) og pegyleret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin). Formålet med undersøgelserne var at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. Mindst 5 års langtidsopfølgning er fuldført efter behandling af henholdsvis 462 patienter og 327 patienter. Kun henholdsvis 16 ud af 492 vedvarende respondenter og 3 ud af 366 vedvarende respondenter fik tilføjet i undersøgelserne.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % CI: 95-99 %) for patienter, der fik non-pegyleret interferon alfa 2b (med eller uden ribavirin), og det er 99 % (95 % CI: 98-100 %) for patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin).

SVR efter behandling af kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegyleret eller non-pegyleret, med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatiske tilfælde i patienter med cirrhosis (inklusive hepatocarcinoma).

Pædiatrisk population

Ribavirin i kombination med non-pegyleret interferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA blev indrulleret i et multicenter forsøg og behandlet med ribavirin 15 mg/kg per dag plus pegyleret interferon alfa-2b 600 µg/m² en gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på HCV genotype og baseline viral load. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. Ialt 107 patienter fik behandling hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med HCV Genotype 1 og 63 % < 12 år.

Populationen der var indrulleret bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af manglen på data hos børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, fordel/risiko for kombinationen af ribavirin og pegyleret interferon alfa-2b skal det overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i Tabel 12.

Tabel 12 Vedvarende virologisk respons rate (n ^{a,b} (%)) i tidligere ubehandlede børn og unge med genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke detekterbar HCV-RNA ved 24 uger efter behandlingen, lavere grænse for detektion = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 lav viral load (< 600.000 IE/ml) skulle modtage 24 ugers behandling mens de med genotype 3 og høj viral load (≥ 600.000 IE/ml) skulle modtage 48 uger behandling.

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centralt laboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik ribavirin 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gange om ugen i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg, vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater, fra disse to multicenterforsøg med børn med alvorlig sygdomsprogression samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen af ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er summerede i **Tabel 13**.

Tabel 13 Vedvarende virologisk respons i tidligere ubehandlede børn og unge ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gange om ugen	
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

a. Defineret som HCV RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Data for langtidsvirkning - Pædiatrisk population

Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 94 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis-C efter behandling i et multicenterstudie. Heraf var 63 vedvarende respondenter. Formålet med dette studie var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedvarende respondenter 24 uger efter behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger. Efter 5 år afsluttede 85 % (80/94) af alle deltagende patienter og 86 % (54/63) af de vedvarende respondenter studiet. Ingen af de pædiatriske forsøgspersoner med SVR fik tilbagefald i den 5-årige opfølgningsperiode.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 97 pædiatriske patienter med kronisk

hepatitis C, efter behandling i to af de tidligere nævnte multicenterstudier. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær én af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg.

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ribavirin absorberedes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis (gennemsnitlig $T_{max}=1,5$ timer), efterfulgt af hurtig fordeling og forlængede eliminationsfaser (enkeldosis halveringstid for absorption, distribution og elimination er hhv. 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorptionen er omfattende med omkring 10 % af en radioaktivt mærket dosis udskilt i fæces. Den absolutte bioavailabilitet er imidlertid omkring 45 % - 65 %, hvilket synes at skyldes *first pass* metabolisme. Der er en lineær relation mellem dosis og $AUC_{0-\infty}$ efter enkelte doser på 200-1.200 mg ribavirin. Fordelingsvolumen er cirka 5.000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Fordeling

Ribavirin transport i non-plasma compartments er blevet meget omfattende undersøgt i røde blodlegemer og er blevet identificeret til hovedsageligt at foregå via en e_s -type equilibrativ nukleosid transporter. Denne type transporter er til stede hos praktisk talt alle celletyper og kan være årsag til det høje fordelingsvolumen for ribavirin. Forholdet til plasma ribavirinkoncentrationer er cirka 60:1; det overskydende ribavirin i blodet er til stede som ribavirinnukleotider afsondret i erythrocytter.

Biotransformation

Ribavirin har to metaboliseringsveje: 1) en reversibel phosphorylering; 2) en nedbrydning, der involverer deribosylation og amidhydrolyse til at danne en triazolcarboxylsyremetabolit. Både ribavirin og dets triazolcarboxamid- og triazolcarboxylsyremetabolitter udskilles renalt.

Ribavirin giver høj inter- og intraindividuel variabilitet efter en enkelt oral dosis (intraindividuel variabilitet på cirka 30 % for både AUC og C_{max}), hvilket kan skyldes stor *first pass* metabolisme og overførsel inden for og uden for blodfordelingsrummet.

Elimination

Efter forgangsdosering ophobes ribavirin i udstrakt grad i plasma med en seks gange større AUC_{12hr} end ved forgangsdosis. Efter peroral dosering med 600 mg to gange daglig blev steady-state nået efter cirka fire uger med gennemsnitlige steady-state plasmakoncentrationer omkring 2.200 ng/ml. Efter ophørt dosering var halveringstiden cirka 298 timer, hvilket sandsynligvis afspejler langsom elimination fra non-plasma compartments.

Overførsel til sædvæske: Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirinkoncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

Effekt af fødeindtagelse: Bioavailabiliteten af en enkelt oral dosis ribavirin forøgedes ved samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold ($AUC_{0-\infty}$ og C_{max} steg begge med 70 %). Det er muligt, at den

øgede bioavailabilitet i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Den kliniske relevans af resultaterne fra denne enkelt-dosis undersøgelse er uvis. I den pivotale kliniske undersøgelse blev patienterne instrueret i at indtage ribavirin til et måltid for at opnå maksimal plasmakonzentration af ribavirin.

Nyrefunktion: Enkelt-dosis ribavirin farmakokinetik var ændret (øget AUC_{0-12} og C_{max}) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Dette synes at være forårsaget af en reduktion af målelig clearance hos disse patienter. Ribavirin koncentrationerne er praktisk taget uforandrede ved hæmodialyse.

Leverfunktion: Enkelt-dosis farmakokinetik for ribavirin hos patienter med let, moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh Classification A, B eller C) svarer til værdier for normale kontroller.

Ældre patienter (i alderen ≥ 65 år): Specifikke farmakokinetik undersøgelser hos ældre personer er ikke blevet udført. I en farmakokinetisk populationsundersøgelse var alder imidlertid ikke en afgørende faktor i kinetikken for ribavirin; nyrefunktionen er den afgørende faktor.

Populations farmakokinetisk analyse blev udført ved hjælp af spredte, indsamlede serumkoncentrationsværdier fra fire kontrollerede kliniske undersøgelser. Den fremkomne clearance model viste, at legemsvægt, køn, alder og serum kreatinin var de vigtigste covariate. For mænd var clearance cirka 20 % højere end for kvinder. Clearance steg som en funktion af legemsvægten og faldt ved højere alder end 40 år. Effekten af disse covariate på ribavirin clearance synes at være af begrænset klinisk betydning på grund af den kraftige restvariabilitet, der ikke tages højde for med denne model.

Pædiatrisk population:

Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for ribavirin og peginterferon alfa-2b hos børn og unge patienter med kronisk hepatitis C er blevet evalueret i en klinisk undersøgelse. Hos børn og unge patienter, der fik legemsflade-justeret dosering af peginterferon alfa-2b på $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{uge}$, forventes det log-transformerede forholdsskøn over eksponering i doseringsinterval at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end observeret hos voksne, der fik $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{uge}$. De farmakokinetiske data for ribavirin (dosis-normaliseret) i dette studie svarede til dem rapporteret i et forudgående studie af ribavirin i kombination med interferon alfa-2b hos børn og unge patienter og hos voksne patienter.

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for ribavirin kapsler og interferon alfa-2b hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 14**. Farmakokinetikken for ribavirin og interferon alfa-2b (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 14 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
Parameter	ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T_{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ribavirin: Ribavirin er embryotoksisk, teratogent eller begge dele ved doser et godt stykke under den anbefalede humane dosis i alle dyrearter, i hvilke undersøgelser er blevet udført. Misdannelse af kranium,

gane, øje, kæbe, lemmer, skelet og mavetarm kanal blev registreret. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene påvirkninger steg med stigende doser. Overlevelsen af fostre og afkom var reduceret.

I en toksicitetsundersøgelse med rotter viste unger, der fik ribavirin 10, 25 og 50 mg/kg fra postnatal dag 7 til 63, et dosisrelateret fald i samlet vækst. Dette viste sig efterfølgende som mindre fald i legemsvægt, crown-rump længde og knoglelængde. I slutningen af restitutionperioden var tibiale og femorale forandringer minimale, selvom de generelt var statistisk signifikante sammenlignet med kontrolgruppen hos hanner ved alle doseringsniveauer og hos hunner, der fik de to højeste doser sammenlignet med kontrolgruppen. Der blev ikke observeret histopatologiske effekter på knogler. Der blev ikke observeret ribavirin effekter på neuroadfærd eller reproduktiv udvikling. Opnåede plasmakoncentrationer hos rotteunger var under humane plasmakoncentrationer ved den terapeutiske dosis.

Erythrocytterne er et primært mål for toksicitet af ribavirin i dyreundersøgelser. Anæmi forekommer kort efter påbegyndt dosering, men er hurtigt reversibelt efter behandlingsophør.

I 3 og 6 måneders undersøgelser på mus for at undersøge ribavirin induceret testis- og sædcellepåvirkninger forekom abnormaliteter i sædceller ved doser på 15 mg/kg og derover. Disse doser til dyr giver systemiske eksponeringer et godt stykke under dem, der opnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Efter behandlingsophør forekom praktisk taget fuldstændig bedring fra ribavirin induceret testistoksicitet inden for en til to sædcelledannende cykli (se pkt. 4.5).

Genotoksicitetsundersøgelser har vist, at ribavirin udøver nogen genotoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i Balb/3T3 *in vitro* Transformation Assay. Genotoksisk aktivitet sås i mus lymfomtest og ved doser på 20-200 mg/kg i en mus mikronucleusprøve. En dominant letal test i rotter var negativ, hvilket tyder på, at hvis mutationer forekom i rotter, blev de ikke overført via mædlige kønsceller.

Ribavirin blev ikke fundet tumorfremkaldende i konventionelle carcinogenicitetsundersøgelser på gnavere med lav eksposition sammenlignet med human eksponering under terapeutiske omstændigheder (faktor 0,1 i rotter og 1 i mus). Derudover fremkaldte ribavirin ikke tumorer i en 26 ugers carcinogenicitetsundersøgelse med den heterozygot p53(+/-) musemodel og den maksimale tolererede dosis på 300 mg/kg (plasma ekspositionsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering). Disse undersøgelser antyder, at potentiel carcinogenicitet af ribavirin hos mennesker, er usandsynlig.

Ribavirin og interferon: Ved anvendelse i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b forårsagede ribavirin ikke nogen virkninger, som ikke tidligere var set med hvert aktivt stof alene. Den væsentligste behandlingsrelaterede ændring var en reversibel mild til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større, end hvad der sås med hvert aktivt stof for sig.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold:

- Mikrocrystallinsk cellulose
- Lactosemonohydrat
- Natriumcroscarmellose
- Povidon

Kapselskal:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)

Kapselprægning:

- Shellac
- Propylenglycol
- Koncentreret ammoniakopløsning

Gul jernoxid (E172)
Indigotin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Flaske: 36 måneder
Blisterpakning: 36 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Flaske: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Blisterpakning: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Ribavirin Mylan kapsler er pakket i:

Flasker af højdensitetspolyethylen (HDPE) og lukket med børnesikrede polypropylenskruelåg.

Pakningsstørrelser med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Blisterpakning:

Karton med 56 eller 168 hårde kapsler i PVC/Aclar - aluminiumsfolieblistre

Enkeltdosis-blisterpakning:

Karton med 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hårde kapsler i PVC/Aclar - aluminiumsfolie perforerede enkeltdosisblistre

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Generics (UK) Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN5 1TL,
United Kingdom.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005

EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagentur
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR PATENTFRIGIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Storbritannien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

- **Betingelser eller begrænsninger pålagt indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende udlevering og brug**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer for og mens produktet markedsføres.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Mylan 200 mg hårde kapsler
Ribavirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hårde kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56x1 hårde kapsler
84x1 hårde kapsler
112x1 hårde kapsler
140x1 hårde kapsler
168x1 hårde kapsler
56 hårde kapsler
84 hårde kapsler
112 hårde kapsler
140 hårde kapsler
168 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Flaske: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Blisterpakning: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
United Kingdom.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATEGORIFOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxan Mylan hårde kapsler

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Flaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Mylan 200 mg hårde kapsler
Ribavirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 hårde kapsler
112 hårde kapsler
140 hårde kapsler
168 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EX

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
United Kingdom.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ ENKELTDOSISBLISTER

PVC/Aclar - Aluminium

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Mylan 200 mg hårde kapsler
Ribavirin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Generics [UK] Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Ribavirin Mylan 200 mg hårde kapsler ribavirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ribavirin Mylan til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ribavirin Mylan
3. Sådan skal du tage Ribavirin Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ribavirin Mylan indeholder det aktive stof ribavirin. Ribavirin Mylan stopper formeringen af mange typer vira, inklusive hepatitis C-virus. Ribavirin Mylan må ikke bruges uden interferon alfa-2b. Ribavirin Mylan må altså ikke bruges alene.

Tidligere ubehandlede patienter:

Ribavirin Mylan bruges i kombination med interferon alfa-2b til behandling af patienter på 3 år og derover, der har kronisk hepatitis C-infektion (HCV). Til børn og unge, der vejer mindre end 47 kg, findes der en opløsning.

Tidligere behandlede voksne patienter:

Ribavirin Mylan bruges i kombination med interferon alfa-2b til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som tidligere har responderet på behandling med et alfa-interferon alene, men som har oplevet tilbagefald.

Der foreligger ikke oplysninger om sikkerhed og virkning ved brug af Ribavirin Mylan sammen med pegylerede eller andre former af interferon (dvs.: ikke alfa-2b).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ribavirin Mylan

Tag ikke Ribavirin Mylan

Hvis noget af følgende sker for dig eller det barn, du har ansvar for, **skal du ikke tage** Ribavirin Mylan, og **fortæl din læge** hvis du:

- er **overfølsom** (allergisk) over for ribavirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ribavirin Mylan (angivet i afsnit 6).
- er **gravid eller planlægger at blive gravid** (se afsnittet "Graviditet, amning og frugtbarhed").
- **ammer**.
- har haft problemer med dit **hjerte** inden for de sidste 6 måneder.
- har en alvorlig sygdomstilstand, der gør dig meget svag.
- har en alvorlig **nyresygdom** og/eller er i hæmodialyse.
- har en alvorlig **leverlidelse** ud over kronisk hepatitis C.

- har en eller anden form for **blodsygdom**, såsom blodmangel (lavt blodtal), thalassemia, seglcelleanæmi.
- har autoimmun hepatitis eller et andet problem med din **immunsystem**.
- tager medicin, som undertrykker dit immunsystem (som beskytter dig mod infektioner og visse sygdomme).

Børn og unge må ikke få kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan og alfa interferon, når der er eller har været alvorlige nervøse eller psykiske problemer så som svær depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Bemærk: Læs ”Tag ikke” i indlægssedlen for interferon alfa-2b, før du begynder kombinationsbehandlingen med dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ribavirin Mylan.

Søg læge **omgående**, hvis du udvikler symptomer på en svær allergisk reaktion (såsom vanskeligheder med at trække vejret, hvæsende vejrtrækning eller nældefeber) under denne behandling.

Børn og unge, der vejer mindre end 47 kg:

Brugen af Ribavirin Mylan hårde kapsler anbefales ikke. En oral opløsning af Ribavirin er tilgængelig for børn fra 3 år og ældre og unge, der vejer mindre end 47 kg.

Du bør **fortælle din læge**, hvis du eller barnet du har ansvar for:

- er en voksen, som har eller har haft en alvorlig **nervøs eller psykisk lidelse**, forvirring, bevidstløshed eller har haft **selvmordstanker** eller har **forsøgt selvmord**, eller tidligere har haft et misbrug (eksempelvis af alkohol eller stoffer)
- har haft en **depression** eller får symptomer, som er forbundet med depression (såsom følelse af tristhed, modløshed eller andet), under behandling med dette lægemiddel (se afsnit 4. ”Bivirkninger”).
- er en kvinde i den **fødedygtige** alder (se afsnittet ”Graviditet, amning og frugtbarhed”).
- er en **mand**, og din kvindelige partner er i den fødedygtige alder (se afsnittet ”Graviditet, amning og frugtbarhed”).
- tidligere har haft en alvorlig **hjerfelidelse** eller har en hjertesygdom.
- er ældre end **65 år**, eller hvis du har problemer med din **nyrer**.
- har eller har haft nogen form for **alvorlig sygdom**.
- har sygdom i **skjoldbruskkirtlen**.

Under behandlingen med Ribavirin Mylan i kombinationsbehandling med et alfa interferon er der blevet rapporteret **tand- og tandkødslidelser**, som kan føre til tab af tænder. Herudover er der blevet rapporteret om **mundtørhed**, der kan have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med Ribavirin Mylan i kombination med et alfa interferon. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange daglig og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden **kaste op**. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Under behandlingen med Ribavirin Mylan i kombinationsbehandling med et alfa interferon kan patienter opleve **øjenproblemer** eller i sjældne tilfælde tab af synet. Hvis du får Ribavirin i kombination med et alfa interferon, skal du have foretaget en grundig øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forringet syn eller tab af syn, skal omgående have foretaget en komplet øjenundersøgelse. Patienter med forudeksisterende øjensygdomme (f.eks. nethindeforandringer pga. sukkersyge eller forhøjet blodtryk) skal under kombineret behandling med Ribavirin og et alfa interferon have foretaget øjenundersøgelser med jævne mellemrum. Kombinationsbehandling med Ribavirin og et alfa interferon skal stoppes hos patienter, som udvikler nye eller oplever forværring af øjensygdomme.

Børn og unge:

Brugen af Ribavirin Mylan frarådes til patienter under 3 år. Der findes en ribavirin opløsning til børn på 3 år og derover samt unge, der vejer under 47 kg.

Bemærk: Læs afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler” i indlægssedlen for interferon alfa-2b, før du begynder kombinationsbehandlingen.

Brug af anden medicin sammen med Ribavirin Mylan

Fortæl altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller det barn du har ansvar for tager anden medicin eller har gjort det for nylig og/eller:

- får azathioprin i kombination med ribavirin og pegyleret alfa-interferon og dermed har et øget risiko for at udvikle alvorlige blodsygdomme.
- er inficeret både med **humant immunodefekt virus** (hiv-positiv) og **hepatitis C virus** (HCV) og bliver behandlet med et anti-hiv-lægemiddel(er) - [nukleosid revers transkriptasehæmmer (NRTI) og/eller højaktiv anti-retroviralbehandling (HAART)]:
 - Ribavirin Mylan i kombination med alfa interferon og et/flere anti-hiv lægemiddel(ler) kan øge risikoen for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodforvitninger (reduktion i antallet af røde blodlegemer (der transporterer ilt), hvide blodlegemer (der bekæmper infektioner) og blodkoagulerende celler kaldet blodplader).
- Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, om Ribavirin Mylan vil ændre måden, disse lægemidler virker på. Dit blod vil derfor blive undersøgt regelmæssigt for at sikre, at hiv-infektionen ikke forværres. Hvis den forværres, vil din læge beslutte, om din Ribavirin Mylan-behandling skal ændres. Endvidere kan patienter, der får **zidovudin** med **ribavirin** i kombination **med alfa interferoner** have øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller). Derfor kan brugen af zidovudin og ribavirin i kombination med alfa interferoner ikke anbefales.
- På grund af risikoen for mælkesyreacidose (ophobning af mælkesyre i kroppen) og pancreatitis kan brugen af **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefales, og brugen af **ribavirin** og **stavudin** skal undgås.
- Co-inficerede patienter med påskreden leversygdom, der tager HAART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Tilføjelse af behandling med en alfa interferon alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen i denne patientundergruppe.

Bemærk: Læs afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Ribavirin Mylan” i indlægssedlen for interferon alfa-2b, før du begynder kombinationsbehandlingen med Ribavirin Mylan.

Brug af Ribavirin Mylan sammen med mad og drikke

Ribavirin Mylan skal tages sammen med mad. Se afsnit 3.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Hvis du er **gravid**, må du ikke tage Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan kan være meget skadeligt for det ufødte barn (embryotoksicitet).

Både kvindelige og mandlige patienter skal tage **særlige forholdsregler** i forbindelse med deres seksuelle aktivitet for at undgå graviditet:

- **Piger eller kvinder** i den fødedygtige alder:
Du skal have en negativ graviditetstest før behandlingen, hver måned under behandlingen, og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette skal du tale med din læge om.
- **Mænd:**

Hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop.

Hvis din kvindelige partner ikke er gravid i øjeblikket, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandlingen, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du eller din kvindelige partner skal bruge sikker prævention i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter, behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge (se afsnittet "Tag ikke Ribavirin Mylan").

Amning

Hvis du er kvinde og **ammer**, må du ikke tage Ribavirin Mylan. Afbryd amning før du begynder at tage Ribavirin Mylan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ribavirin Mylan påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner, men interferon alfa-2b kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Derfor, kør ikke bil og arbejd ikke med værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, søvnig eller desorienteret af denne behandling.

Ribavirin Mylan indeholder lactose

Hver Ribavirin Mylan kapsel indeholder en lille mængde **lactose**.

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Ribavirin Mylan

Generel information omkring brugen af Ribavirin Mylan

Hvis barnet, du har ansvar for, er **under 3 år**, må det ikke få Ribavirin Mylan.

Tag altid medicinen nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge har bestemt den korrekte dosis af Ribavirin Mylan på basis af din eller barnets vægt.

Tag ikke mere Ribavirin Mylan end lægen har ordineret. Tag medicinen i den periode, som lægen har ordineret.

Standardblodundersøgelser vil blive taget for at tjekke din blod samt nyre- og leverfunktion.

- Blodundersøgelser vil blive foretaget regelmæssigt for at hjælpe din læge til at vide, om denne behandling virker.
- Afhængigt af resultaterne af disse undersøgelser, kan din læge ændre/tilpasse antallet af hårde kapsler, du eller barnet skal have, ordinere en anden pakningsstørrelse af Ribavirin Mylan, og/eller ændre varigheden af din behandling.
- Hvis du har eller udvikler alvorlige nyre- eller leverlidelser, vil denne behandling blive stoppet.

Den anbefalede dosis, alt efter hvor meget patienten vejer, er vist i tabellen nedenfor:

1. Kig på den linje, der viser, hvor meget voksne eller et barn/unge vejer.
Bemærk: Må ikke gives til børn under 3 år.
2. Læs på tværs af linjen for at se, hvor mange hårde kapsler du skal tage.
Bemærk: Hvis din læges instruktioner er forskellige fra antallet i nedenstående tabel, skal du følge lægens anvisninger.
3. Hvis du har spørgsmål om dosis, så spørg din læge.

Ribavirin Mylan hårde kapsler til oral brug - dosis baseret på krops vægt		
Hvis den voksne vejer	Normal daglig Ribavirin	Antal 200 mg kapsler

(kg)	Mylan dosis	
< 65	800 mg	2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen
65 – 80	1.000 mg	2 kapsler om morgenen og 3 kapsler om aftenen
81 - 105	1.200 mg	3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om aftenen
> 105	1.400 mg	3 kapsler om morgenen og 4 kapsler om aftenen
Hvis barnet/ den unge vejer (kg)	Normal daglig Ribavirin Mylan dosis	Antal 200 mg kapsler
47 – 49	600 mg	1 kapsel om morgenen og 2 kapsler om aftenen
50 – 65	800 mg	2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen
> 65	se voksen dosis og tilsvarende antal af hårde kapsler	

Tag den ordinerede dosis gennem munden med vand og sammen med mad. Tyg ikke de hårde kapslerne. Til børn og unge, som ikke kan sluge en hård kapsel, findes en oral opløsning af Ribavirin Mylan.

Bemærk: Ribavirin Mylan er kun til anvendelse i kombination med interferon alfa-2b mod hepatitis C virus infektion. For fuldstændig information se afsnittet ”Sådan skal du tage Ribavirin Mylan” i indlægssedlen for interferon alfa-2b.

Interferon-medicin, der bliver brugt i kombination med Ribavirin Mylan, kan forårsage usædvanlig træthed. Hvis du injicerer dette lægemiddel selv eller giver det til et barn, så tag/giv det ved sengetid.

Hvis du har taget for meget Ribavirin Mylan

Fortæl din læge eller apoteket det så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at tage Ribavirin Mylan

Hvis du selv administrerer din behandling, eller hvis du er omsorgsperson for et barn, der får Ribavirin Mylan i kombination med interferon alfa-2b, så tag/giv den manglende dosis så hurtigt som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du tale med din læge. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Læs afsnittet ”Bivirkninger” i indlægssedlen for interferon alfa-2b.

Dette lægemiddel, der er anvendt i kombination med et alfa-interferonpræparat kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Psykkiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender ribavirin i kombinationsbehandling med et interferon, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg hurtig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du vil måske overveje at bede et familiemedlem eller en tæt ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og unge er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med ribavirin og interferon alfa. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og unge):

I løbet af det ene år i behandling med ribavirin i kombination med enten interferon alfa-2b, voksede nogle børn og unge ikke eller tog ikke den vægt på som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 1-2 år efter behandlingen.

Kontakt din læge omgående, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger, der kan forekomme under behandling med Ribavirin Mylan i kombination med et alfa interferonpræparat:

- brystsmerte eller vedvarende hoste, ændringer i måden, dit hjerte slår på, besvimelse,
- forvirring, nedtryktthed, selvmordstanker eller aggressiv opførsel, selvmordsforsøg, tanker om at true andre på livet,
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse,
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig,
- kraftige mavesmerter, sort eller tjærelignende afføring, blod i afføring eller urin, smerter i nederste del af ryggen eller siden,
- smertefuld eller vanskelig vandladning,
- alvorlig blødning fra din næse,
- feber eller kulderystelser begyndende efter nogle få ugers behandling,
- problemer med synet eller hørelsen,
- kraftig hududslæt eller rødme.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med kombinationen af Ribavirin Mylan hårde kapsler og et alfa interferon produkt **hos voksne**:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- fald i antallet af røde blodlegemer (som kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), fald i neutrofiler (der gør dig mere modtagelig for forskellige infektioner),
- koncentrationsbesvær, følelse af angst eller nervøsitet, humørsvingninger, følelse af nedtryktthed eller irritabilitet, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem,
- hoste, mundtørhed, pharyngitis (ondt i halsen),
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, kvalme, kulderystelser, virusinfektion, opkastning, svaghed,
- appetitløshed, vægttab, mavesmerter,
- tør hud, irritation, smerter eller rødme på injektionsstedet, hårtab, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (hvilket kan resultere i, at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger), fald i visse hvide blodlegemer kaldet lymfocytter (som hjælper med at bekæmpe infektion), nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion (hvilket kan gøre dig træt, deprimeret, forøge din følsomhed for kulde samt andre symptomer), forhøjet sukker eller urinsyre (som ved urinsur gigt) i blodet, lavt calciumniveau i blodet, alvorlig anæmi,
- svampe- eller bakterieinfektioner, gråd, agitation, hukommelsestab eller nedsat hukommelse, nervøsitet, unormal adfærd, aggressiv opførsel, vrede, forvirring, manglende interesse, mental lidelse, humørændringer, unormale drømme, ønske om at skade dig selv, følelse af søvnighed, søvnbesvær, manglende interesse i sex eller manglende mulighed for at gennemføre sex, svimmelhed (følelse af at dreje rundt),
- uklart eller unormalt syn, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tørre eller tårefyldte øjne, ændringer i din hørelse eller stemme, ringen for ørerne, øreinfektion, ørepine, forkølelsessår (herpes simplex), smagsforstyrrelser, tab af smagssans, blødende tandkød eller sår i munden, brændende fornemmelse på tungen, ømhed i tungen, tandkødsbetændelse, tandproblem, migræne, luftvejsinfektioner, bihulebetændelse, næseblod, hoste uden slim, hurtig eller besværlig vejrtrækning, tilstoppet eller løbende næse, tørst, tandlidelse,
- hjertemislyd (unormal lyd af hjerteslag), brystsmerte eller ubehag i brystet, svaghedsfornemmelse, utilpashed, rødme, øget svedtendens, ubehag ved varme og overdreven svedtendens, lavt eller højt blodtryk, hjertebanken, hurtig hjerterytme,
- oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft fra tarmene, øget appetit, irritabel tyktarm, irritation i prostatakirtlen, gulsot (gul hud), løse afføringer, smerte på højre side af din ribben,

forstørret lever, maveonde, hyppig vandladningstrang, større vandladning end sædvanlig, urinvejsinfektion, unormal urin,

- uregelmæssig, manglende eller udebleven menstruation, unormalt kraftige og forlængede menstruationsperioder, smertefuld menstruation, lidelse i æggestok eller skede, brystsmerte, erektile problemer,
- unormal hårstruktur, akne, gigt, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væskende læsioner), nældefeber, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, neglelidelse, muskelspasmer, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse, smerte i lemmerne, smerte ved injektionsstedet, ledsmerter, rystende hænder, psoriasis, oppustede eller opsvulmede hænder og ankler, lysfølsomhed, udslæt med hævede plettede læsioner, rødme i huden eller hudlidelse, hævet ansigt, opsvulmede kirtler (opsvulmede lymfeknuder), ømme muskler, tumor (uspecificeret), usikker gang, forstyrrelser i væskebalancen.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- at høre eller se billeder, der ikke er til stede,
- hjerteanfald, panikanfald,
- overfølsomhedsreaktion over for medicinen,
- betændelse i bugspytkirtlen, knoglesmerte, diabetes mellitus (sukkersyge),
- muskelsvaghed.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- anfald (kramper),
- lungebetændelse,
- reumatoid arthrit, nyreproblemer,
- mørk eller blodig afføring, intense mavesmerter,
- sarkoidose (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og hævede kirtler),
- vaskulitis.

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- selvmord.
- slagtilfælde (cerebrovaskulær hændelse).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de eksisterende oplysninger

- tanker om at true andre på livet,
- mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme),
- perikarditis (betændelse i hjertesækken), perikardial effusion [en væskeansamling, der udvikles mellem perikardium (hjertesækken) og selve hjertet].
- ændring i tungen farve.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret ved kombinationen af Ribavirin Mylan og et interferon alfa-2b produkt **hos børn og unge**:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- nedsat antal røde blodlegemer (som kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), nedsat antal neutrofiler (der gør barnet mere modtagelig for forskellige infektioner),
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion (hvilket kan gøre dig træt, depressiv, forøge din følsomhed for kulde samt andre symptomer),
- følelse af depression eller irritabilitet, ubehag i maven, utilpashed, humørsvingninger, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, virusinfektion, svaghedsfornemmelse,
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, tab af eller øget appetit, vægttab, nedsat vækst (højde og vægt), smerte på højre side af din ribben, pharyngitis (ondt i halsen), kulderystelser, mavesmerte, opkastning,
- tør hud, hårtab, irritation, smerte eller rødme på injektionsstedet, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (som kan resultere i at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger),
- forhøjet triglycerid i blodet, forhøjet urinsyre i blodet (som ved urinsur gig), forøgelse af skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan give nervøsitet, varmeintolerans og øget svedtendens, vægttab, hjertebanken, rysten),
- agitation, vrede, aggressiv opførsel, adfærdsforstyrrelse, koncentrationsbesvær, følelsesmæssig ustabilitet, besvimelse, følelse af angst eller nervøsitet, følelse af kulde, en følelse af forvirring, følelse af rastløshed, følelse af søvnighed, manglende interesse eller opmærksomhed, humør ændringer, smerter, dårlig søvn kvalitet, gå i søvne, selvmordsforsøg, problemer med at sove, usædvanligedømme, ønske om at skade dig selv,
- bakterieinfektioner, almindelig forkølelse, svampeinfektioner, unormalt syn, tørre eller tårefyldte øjne, øreinfektion, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tab af smagssans, ændringer i din stemme, forkølelæssår, hoste, tandkødsbetændelse, næseblod, næseirritation, mund smerte, pharyngitis (ondt i halsen), hurtig vejrtrækning, luftvejsinfektioner, afskalling af læberne og revner i hjørnerne af munden, åndenød, bihulebetændelse, nysen, sår i munden, ømhed i tungen, tilstoppet eller løbende næse, ondt i hals, tandpine, tandbyld, tandlidelse, svimmelhed (følelse af at dreje rundt), svaghed,
- brystsmerte, rødmen, palpitationer (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme,
- abnorm leverfunktion,
- sure opstød, rygsmerter, sengevædning, forstoppelse, gastro-øsofageal eller rektal lidelse, inkontinens, øget appetit, betændelse i membranen i maven og tarmen, maveonde, løs afføring,
- vandladningslidelser, urinvejsinfektion,
- svær, uregelmæssige eller udebleven menstruation, unormalt lang og forlænget menstruation, lidelser i vagina, inflammation i vagina, testikelsmerte, udvikling af mandlige kropstræk,
- akne, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud, i nogle tilfælde med væskende læsioner), øget eller nedsat følsomhed for berøring, øget svedtendens, øgning i muskelbevægelse, ømme muskler, irritation eller kløe på injektionssædet, smerte i arme og ben, neglelidelse, følelseløshed eller prikkende fornemmelse, bleg hud, udslæt med hævede plettede læsioner, rystende hænder, rødmen af huden eller hudlidelser, misfarvning af huden, lysfølsomhed, hudsår, hævelse på grund af væskeophobning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), rysten, tumor (uspecificeret).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- abnorm adfærd, emotionel lidelse, angst, mareridt,
- blødning fra slimhinden, indre øjenlåg, sløret syn, døsighed, overfølsomhed over for lys, kløende øjne, ansigtssmerte, tandkødsbetændelse,
- brystubehag, besvær ved at trække vejret, lungeinfektion, nasal ubehag, lungebetændelse, hiven efter vejret,
- lavt blodtryk,
- forstørret lever,
- smerter ved menstruation,
- kløe ved endetarmen (børneorm eller spoleorm), blæredannende udslæt (helvedesild), nedsat følsomhed over for berøring, muskeltrækninger, smerter i huden, bleghed, afskalning af huden, rødme, hævelse.

Forsøg på at gøre skade på sig selv har også været rapporteret hos voksne, børn og unge.

Ribavirin Mylan i kombination med et alfa interferonprodukt kan også forårsage:

- aplastisk anæmi, pure red cell aplasia (en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktionen af røde blodlegemer). Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå omfatter usædvanlig træthed og mangel på energi,
- vrangforestilling,
- øvre- og nedre luftvejsinfektion,
- betændelse i bugspytkirtlen,

- kraftigt udslæt, som kan optræde i forbindelse med blærer i mund, næse, øjne og andre slimhindemembraner (erythem multiforme, Stevens Johnson syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blæredannelse og afskalning af det øverste lag af huden).

De følgende bivirkninger er også blevet rapporteret ved kombination af Ribavirin Mylan og et alfa interferon produkt:

- unormale tanker, høre og se ting som ikke er til stede, ændret mental status, desorientering,
- angioødem (hævede hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret),
- Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk sygdom, der påvirker øjne, hud og membraner i øret, hjerne og rygmarv),
- sammentrækning af bronkierne og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion, der rammer hele kroppen), vedvarende hoste,
- øjenproblemer herunder beskadigelse af nethinden, obstruktion af arterien i nethinden, inflammation af den optiske nerve, hævelse af øjet og nethinde-ekksudater (hvid aflejring på nethinden),
- forstørret mave, halsbrand, problemer med tarmbevægelser eller smertefulde tarmbevægelser,
- akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria (nældefeber), blå mærker, smerter i arme og/eller ben, smerter i ben eller lår, indskrænket bevægelsesområde, stivhed, sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved vedvarende feber, vægttab, ømme og hævede led, hudlæsion og hævede kirtler).

Ribavirin Mylan i kombination med interferon alfa-2b kan også bevirk:

- mørk, grumset eller unormalt farvet urin,
- vejrtrækningsproblemer, ændringer i den måde dit hjerte slår, brystsmerte, smerte i venstre arm, kæbesmerte,
- bevidstløshed,
- tab af brugsevne, hængende eller tab af kraft i ansigtsmuskler, tab af følesans,
- synstab.

Du eller din plejer bør kontakte din læge omgående, hvis du oplever nogle af disse symptomer.

Til patienter, der er samtidigt HCV/hiv-inficerede, som får Ribavirin Mylan i kombination med peginterferon alfa-2b, er der en øget risiko for opbygning af mælkesyre i kroppen (mælkesyreacidose), leversvigt og uregelmæssigheden i blodet (reduktion af røde eller hvide blodlegemer, der bekæmper infektion, og blodstørkningsceller kaldet blodplader).

De følgende bivirkninger er opstået hos patienter, der er samtidigt HCV/hiv-inficerede, som får Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b: svampeinfektion i munden, ændringer i mængden og fordelingen af kropsfedt, reduktion af mængden af hvide blodlegemer, reduceret appetit, stigning i gamma-glutamyltransaminferase (et enzym, der produceres af leveren, som er forbundet med tidlig levercelleskade), rygsmerter, øgede mængder amylase (et enzym, der er til stede i blodet) og mælkesyre, leverbetændelse (hepatitis), øget lipase (det enzym, der er nødvendigt for absorption og fordøjelse af næringsstoffer i tarmene) og smerter i lemmerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Flasken må ikke opbevares ved temperaturer på over 30 °C.

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for kapsler i blisterpakning.

Tag ikke lægemidlet uden at tale med din læge eller apotekspersonalet, hvis du bemærker ændringer i kapslernes udseende.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ribavirin Mylan indeholder

- Det aktive stof er ribavirin. Hver hårde kapsel indeholder 200 mg ribavirin.
- De øvrige indholdsstoffer er natriumcroscarmellose, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon. Kapselskallen indeholder gelatine og titandioxid (E171). Prægningen på kapselskallen indeholder shellac, propylenglycol, stærk ammoniakopløsning og farvestoffer (E172, E132, E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Ribavirin Mylan hårde kapsler er hvide, uigennemsigtige hårde kapsler med grønt påtryk.

Ribavirin Mylan hårde kapsler fås i forskellige pakningsstørrelser.

Flaske af højdensitetspolyethylen (HDPE), lukket med børnesikret polypropylenskruelåg.
Pakningsstørrelser med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Blisterpakning:

Karton med 56 eller 168 hårde kapsler i PVC/Aclar – aluminiumsfolieblistre

Enkeltdosis-blisterpakning:

Karton med 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hårde kapsler i PVC/Aclar - aluminiumsfolie perforerede enkeltdosisblistre

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Din læge vil ordinere den pakningsstørrelse, der passer bedst til dig.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genetics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Storbritannien

Fremstiller

Penn Pharmaceutical Services Ltd

23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Storbritannien

Eller

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Ribavirin Mylan, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

България

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ελλάδα

Generics Pharm Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 4410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 8-555 227 50

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Tél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Fong Bartlett Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd
Tél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: + 421 2 32 604 901

(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Lietuva

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Ribavirin Mylan på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for
markedsføringstilladelserne

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for produkter, som indeholder ribavirin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Denne PSUSA dækker en periode på et år med en skæringsdato for data, der skal inkluderes i en PSUR (Data Lock Point), som løber til og med den 24. juli 2013.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte en vurdering af et signal på hyperpigmentering af tungen, som det blev henstillet i den tidligere PSUR for ribavirin. Antallet af tilfælde af pigmentering af tungen rapporteret til dato med ribavirin og/eller peginterferon CHMP alfa 2b, selv om nogle af disse ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, er signifikant. I sygejournaler blev det generelt rapporteret, at symptomerne forsvandt langsomt (positiv *dechallenge*) efter ophør af antiviral behandling, hvilket argumenterer for årsagssammenhæng med lægemidlet. Denne vurdering førte til den konklusion, at 2-stofsbehandling med ribavirin og peginterferon kan inducere pigmentering af tungen. PRAC anbefaler derfor, at denne bivirkning medtages i pkt. 4.8 i produktresuméet for de orale formuleringer af produkter, som indeholder ribavirin. Indlægssedlen bør opdateres i overensstemmelse hermed.

Det blev desuden bemærket, at følgende bivirkninger skal inkluderes i produktinformationen for alle produkter, som indeholder ribavirin: tinnitus, hypotension, vasculitis og cerebrovaskulær iskæmi. PRAC anbefalede som sådan, at disse bivirkninger skulle inkluderes i produktinformationen til de produkter, hvor de ikke er inkluderet.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På basis af de videnskabelige konklusioner for lægemidler, som indeholder ribavirin, er CHMP af den mening, at benefit-risk-balancen for lægemidler, som indeholder det aktive stof ribavirin, er favorabel under hensyntagen til de foreslåede ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres.