

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Teva 200 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver Ribavirin Teva-kapsel indeholder 200 mg ribavirin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvid, uigennemsigtig og mærket med blå tryk.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ribavirin Teva er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Ribavirin Teva er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter (børn i alderen 6 år og ældre samt unge) uden leverdekompensation (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

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

#### Dosering

Ribavirin Teva skal altid anvendes i kombinationsbehandling som beskrevet i pkt 4.1.

Der henvises til produktresuméerne (SmPC) for de lægemidler, som anvendes i kombination med Ribavirin Teva, for yderligere information vedrørende ordination af disse specifikke lægemidler og for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved administration sammen med Ribavirin Teva.

Ribavirin Teva kapsler skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser (morgen og aften) i forbindelse med et måltid.

#### *Voksne*

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Ribavirin Teva er afhængig af patientens legemsvægt og af, hvilke lægemidler der anvendes i kombinationsbehandlingen. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Ribavirin Teva.

I de tilfælde, hvor der ikke er angivet specifikke anbefalinger vedrørende dosis, skal følgende dosis anvendes:

Patientens vægt: < 75 kg = 1.000 mg og > 75 kg = 1.200 mg.

#### *Pædiatrisk population:*

Der foreligger ingen data for børn under 3 år.

Bemærk: For patienter, som vejer < 47 kg eller som ikke er i stand til at synke kapsler, er ribavirin oral opløsning tilgængelig og skal anvendes, hvis det skønnes nødvendigt.

Dosering af ribavirin til børn og unge patienter er baseret på patientens legemsvægt.

For eksempel er dosering baseret på legemsvægt ved anvendelse i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **Tabel 1**. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin da visse kombinationsregimer ikke følger de doseringsanbefalinger for ribavirin, som er angivet i **Tabel 1**.

<b>Tabel 1</b> Ribavirin-dosis baseret på legemsvægt i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pædiatriske patienter		
Patientvægt (kg)	Daglig ribavirin-dosis	Antal 200 mg kapsler
47-49	600 mg	3 kapsler <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 kapsler <sup>b</sup>
> 65	Se venligst anbefalinger for dosering til voksne	

a: 1 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 2 aften

#### *Dosisjustering ved bivirkninger*

#### *Dosisjustering for voksne*

Dosisreduktion af ribavirin afhænger af initialdosis af ribavirin, hvilket afhænger af det lægemiddel, som anvendes i kombination med ribavirin.

Hvis en patient har en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til ribavirin, skal ribavirin-dosis justeres eller behandlingen afbrydes efter behov, indtil bivirkningen aftager eller reduceres i sværhedsgrad.

**Tabel 2** viser retningslinjer for dosisjustering og behandlingsafbrydelse på basis af patientens hæmoglobinkoncentration, kardialstatus og indirekte bilirubinkoncentration.

<b>Tabel 2</b> Håndtering af bivirkninger		
Laboratorieværdier	Reducer ribavirin-dosis*, hvis:	Afbryd ribavirin-behandlingen, hvis:
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hæmoglobin: Patienter med stabil hjertesygdom i anamnesen	≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin i løbet af en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion)	< 12 g/dl trods 4 ugers behandling ved reduceret dosis
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (voksne)

\* For patienter, som får en dosis på 1.000 mg (< 75 kg) eller 1.200 mg (> 75 kg), skal ribavirin-dosis reduceres til 600 mg/dag (administreret som en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen). Hvis unormaliteten forsvinder, kan behandlingen med ribavirin genoptages med en daglig dosis på 600 mg og kan yderligere øges til 800 mg dagligt efter nøje vurdering af den behandlende læge. Tilbagevenden til højere doser anbefales ikke.

For patienter, som får en dosis på 800 mg (< 65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) eller en dosis på 1.400 mg (> 105 kg), er 1. dosisreduktion af ribavirin med 200 mg/dag (undtagen hos patienter, der fik 1.400 mg, her skal dosis nedsættes med 400 mg/dag). 2. dosisreduktion af ribavirin er med yderligere 200 mg/dag, hvis det er nødvendigt. Patienter, hvis dosis af ribavirin er reduceret til 600 mg dagligt får en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen.

I tilfælde af en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin, henvises til SmPC'erne for disse lægemidler, da visse kombinationsregimer ikke følger retningslinjerne for dosisjustering og/eller seponering af ribavirin som beskrevet i **Tabel 2**.

#### *Dosisjustering for pædiatriske patienter*

Dosisreduktion hos pædiatriske patienter uden hjertesygdom følger de samme retningslinjer som for voksne patienter uden hjertesygdom med hensyn til hæmoglobinniveauer (**Tabel 2**).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med hjertesygdom (se pkt. 4.4).

**Tabel 3** viser retningslinjer for seponering på basis af patientens indirekte bilirubinkoncentration.

<b>Tabel 3</b> Håndtering af bivirkninger	
Laboratorieværdier	Afbryd ribavirin-behandlingen, hvis:
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med peginterferon alfa-2b)

#### Særlige populationer

##### *Ældre (≥ 65 år)*

Der synes ikke at være en signifikant aldersrelateret effekt på ribavirins farmakokinetik. Som hos yngre patienter skal nyrefunktionen imidlertid bestemmes før administration af ribavirin påbegyndes (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år og ældre samt unge)*

Ribavirin kan bruges i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4). Valg af ribavirin-formulering er baseret på patientens individuelle karakteristika.

Ribavirins sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med direkte virkende antivirale midler hos disse patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin, for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Ribavirins farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende kreatininclearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af ribavirin. Voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) skal have daglige doser på skiftevis 200 mg og 400 mg. Voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) og patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller som er i hæmodialyse skal have 200 mg/dag. **Tabel 4** viser retningslinjer for dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion. Personer med nedsat nyrefunktion bør monitoreres mere omhyggeligt med hensyn til udvikling af anæmi. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

<b>Tabel 4</b> Dosisjustering for voksne patienter med nedsat nyrefunktion	
<b>Kreatininclearance</b>	<b>Ribavirin-dosis (daglig)</b>
30 til 50 ml/min	Skiftende doser, 200 mg og 400 mg hver anden dag
Under 30 ml/min	200 mg dagligt
Hæmodialyse (ESRD)	200 mg dagligt

##### *Nedsat leverfunktion*

Der synes ikke at være farmakokinetisk interaktion mellem ribavirin og leverfunktionen (se pkt. 5.2). Ved brug hos patienter med dekompenaseret cirrose henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin.

#### Administration

Ribavirin Teva-kapsler skal gives oralt sammen med mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinder i den fertile alder må ribavirin 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).
- Hæmoglobinopatii (for eksempel thalassemia, seglcelleanæmi).

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Ribavirin Teva, for oplysninger om kontraindikationer, der er specifikke for disse præparater.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ribavirin skal anvendes i kombination med andre lægemidler (se pkt. 5.1).

Der henvises til SmPC for (peg)interferon alfa for nærmere oplysninger om monitorering og håndtering af de bivirkninger, som er anført nedenfor, før initiering af behandling og for oplysninger vedrørende andre forsigtighedsregler forbundet med (peg)interferon alfa.

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Svære psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg og aggressiv adfærd osv.)
- Væksthæmning hos børn og unge, som kan være irreversibel hos nogle patienter
- Forhøjet thyreoideastimulerende hormon (TSH) hos børn og unge
- Svære øjensygdomme
- Dentale og parodontale lidelser.

##### Pædiatrisk population

Når der skal træffes en beslutning om ikke at udsætte kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til barnet er voksent, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen om at behandle skal træffes individuelt fra patient til patient.

##### Hæmolyse

Et fald i hæmoglobinniveau 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 skal således anvendes med forsigtighed hos 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 arytmisygdomme skal følges tæt. Det anbefales, at de patienter, som har haft hjerteproblemer, skal have taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet.

Hjertearytmier (primært supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men behandlingsophør kan være påkrævet. Der er ingen resultater for børn eller unge med hjertesygdomme i anamnese.

##### Teratogen risiko

Før initiering af behandling med ribavirin skal lægen grundigt informere både mandlige og kvindelige patienter om den teratogene risiko ved ribavirin, om nødvendigheden af effektiv og vedvarende kontraception, herunder at præventionsmetoden kan svigte, og om de mulige konsekvenser af graviditet, hvis en sådan skulle indtræffe under eller efter behandling med ribavirin (se pkt. 4.6). Se under Laboratorieanalyser for oplysninger om laboratoriekontrol af graviditet.

##### Akut overfølsomhed

I tilfælde af udvikling af akut overfølsomhedsreaktion (for eksempel urticaria, angioødem, bronkiekonstriktion, anafylaksi), skal ribavirin øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling initieres. Forbigående udslæt kræver ikke behandlingsophør.

#### Leverfunktion

Enhver patient, der udvikler betydelig påvirkning af leverfunktionen under behandling, skal følges nøje. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Ribavirin Teva, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering.

#### Nedsat nyrefunktion

Ribavirins farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af ribavirin. På grund af væsentlige stigninger i plasmakoncentrationen af ribavirin hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion anbefales dosisjustering af ribavirin hos disse patienter med kreatininclearance < 50 ml/min. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres nøje under behandlingen, og korrigerende tiltag skal kunne iværksættes, såfremt det er nødvendigt (se pkt. 4.2).

#### 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).

#### 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 transcriptase-hæmmer (NRTI) (især ddI og d4T) og kombineret interferon alfa/ribavirin-behandling. Hos den hiv-positive population, som får et NRTI-regimen, bør lægen nøje følge markører for mitokondrietoksicitet og mælkesyreacidose, når ribavirin administreres. Se pkt. 4.5 for yderligere oplysninger.

#### *Leverdekompensation hos HCV/hiv-co-inficerede patienter med fremskreden cirrose:*

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion og fremskreden cirrose, som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART), kan have en øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Andre baseline-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for leverdekompensation, omfatter behandling med didanosin og forhøjede bilirubins serumkoncentrationer. Co-inficerede patienter, der får både antiretroviral (ARV) og antihepatitis behandling, bør monitoreres tæt. Deres Child-Pugh-score bør vurderes under behandling. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering. Patienter, som udvikler leverdekompensation, skal seponere antihepatitis-behandlingen 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/ribavirinbehandling og cART, kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske unormaliteter (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med HCV-monoinficerede 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. 4.8).

Patienter, der er blevet behandlet med ribavirin og zidovudin, har en øget risiko for at 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/ $\mu$ 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 de tilsvarende SmPC'er for opmærksomhed på og håndtering af toksiciteter, der er specifikke for det enkelte præparat og potentialet for overlappende toksiciteter med ribavirin.

#### Laboratorieanalyser

Standard hæmatologiske tests, blodkemi (komplet blodtælling og differentieltælling, blodpladetæl, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunktionsundersøgelser, urinsyre) og graviditetstest skal udføres hos alle patienter før påbegyndelse af behandling. Acceptable baselineværdier, der kan betragtes som en vejledning før initiering af ribavirin-behandling:

Hæmoglobin                      Voksne:  $\geq 12$  g/dl (kvinder);  $\geq 13$  g/dl (mænd)  
  Børn og unge:  $\geq 11$  g/dl (kvinder);  $\geq 12$  g/dl (mænd)

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).

Urinsyre kan øges med ribavirin på grund af hæmolyse. Derfor skal muligheden for udvikling af gigt følges nøje hos prædisponerede patienter.

#### Hjælpestof(fer)

##### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hardskapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **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 røste-levermikrosompræparater viste ingen cytokrom P450-enzymmedieret metabolisme af ribavirin. Ribavirin hæmmer ikke cytokrom P450-enzym. Der er ingen tegn fra toksicitetsundersøgelser på, at ribavirin inducerer leverenzym. Der er således minimal mulighed for P450-enzymmedierede interaktioner.

Ribavirin kan muligvis påvirke azathioprin metabolisme ved at have en inhibitorisk virkning på inosinmonofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthioinosinmonofosfat (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.

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

##### *Antacida*

Biotilgængeligheden af ribavirin 600 mg blev reduceret ved samtidig indtagelse af et antacidum indeholdende magnesium, aluminium og simeticon;  $AUC_{0-24}$  faldt 14 %. Det er muligt, at den mindskede biotilgængelighed 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 phosphorylede 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 og didanosin anbefales ikke. Rapporter om mitokondrietoksicitet, særligt mælkesyreacidose og pancreatitis, nogle fatale, 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-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-baseret AR-behandling, kan være i risiko for at respondere dårligere på pegyleret interferon/ribavirin-behandling. Der bør udvises forsigtighed, når de to lægemidler administreres samtidigt.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

###### *Kvindlige patienter*

Ribavirin må ikke anvendes af kvinder, der er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3). Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter (se pkt. 5.3). Ribavirin behandling må ikke initieres før et negativt resultat fra en graviditetstest er opnået umiddelbart før behandlingsstart. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og i fire måneder efter, behandlingen er afsluttet; månedlige rutine graviditetsundersøgelser skal udføres i denne periode. Hvis graviditet forekommer under behandling eller inden for fire måneder efter ophørt behandling, skal patienten informeres om den betydelige teratogene risiko ved ribavirin for fosteret (se pkt. 4.4).

###### *Mandlige patienter og deres kvindelige partnere*

Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos partnere til mandlige patienter, der tager ribavirin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Ribavirin opbøbes intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. Det er uvist, om ribavirin optaget i sædvæske vil udøve de potentielle teratogene eller genotoksiske virkninger på de humane embryo/foster. Selvom resultater fra omkring 300 prospektivt fulgte graviditeter med paternal eksposition for ribavirin ikke har vist en øget risiko for misdannelse sammenlignet med den almindelige population, og heller intet specifikt mønster af misdannelser, skal mandlige patienter eller deres kvindelige partnere i fertil alder rådes til at anvende effektiv kontraception under behandling med ribavirin og i syv måneder efter behandling. Rutinemæssige graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Mænd, hvis partnere er gravide, skal underrettes om at anvende kondom for at mindske overførsel af ribavirin til partneren.

###### Graviditet

Anvendelsen af ribavirin er kontraindiceret under graviditet. Prækliniske studier har vist teratogenicitet og genotoksicitet for ribavirin (se pkt. 4.4 og 5.3).

###### Amning

Det er uvist, om ribavirin udskilles i modermælk. Af hensyn til muligheden for bivirkninger hos de ammede børn, skal amning afbrydes før påbegyndelse af behandling.



## Fertilitet

### Prækliniske data:

- Fertilitet: I dyrestudier gav ribavirin reversible virkninger på spermatogenese (se pkt. 5.3).
- Teratogenicitet: 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 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner; andre lægemidler anvendt i kombination kan imidlertid have en negativ virkning. Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling, skal således advares mod at køre bil eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ribavirins vigtigste sikkerhedsaspekt er hæmolytisk anæmi, der opstår inden for de første uger af behandlingen. Hæmolytisk anæmi forbundet med ribavirin-behandling kan resultere i forringelse af hjertefunktion og/eller forværring af allerede eksisterende hjertesygdom. Hos nogle patienter blev der også observeret forhøjet urinsyre og indirekte bilirubin forbundet med hæmolyse.

De bivirkninger, som er angivet i dette afsnit, er primært rapporteret fra kliniske studier og/eller som bivirkninger fra spontane rapporter, når ribavirin blev brugt i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med ribavirin, vedrørende yderligere bivirkninger rapporteret i forbindelse med disse præparater.

### *Voksne:*

#### *2-stofsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b*

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 i kombination med interferon alfa-2b, to undersøgelser vurderede ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

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

### Bivirkningstabel for voksne

**Tabel 5** 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 anført i **Tabel 5**. Desuden refererer produktresuméet for peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b til bivirkninger, der kan tilskrives interferonmonoterapi. Inden for 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. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

<b>Tabel 5</b> Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af ribavirin med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion,

	influenza, luftvejsinfektion, bronkitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, urinvejsinfektion
Ikke almindelig:	Nedre luftvejsinfektion
Sjælden:	Lungebetændelse*
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, thrombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Meget sjælden:	Aplastisk anæmi*
Ikke kendt:	Pure red cell-aplasi, idiopatisk thrombocytopenisk purpura, thrombotisk thrombocytopenisk purpura
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed over for lægemidlet
Sjælden:	Sarkoidose*, reumatoid artrit (nyopstået eller forværret)
Ikke kendt:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, akut overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria, angioødem, forsnævring af bronkierne, anafylaksi
<b>Det endokrine system</b>	
Almindelig:	Hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi, hyperuricæmi, hypokalcæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi*
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig:	Depression, angst, emotionel labilitet, søvnløshed
Almindelig:	Selvmodstanker, psykose, aggressiv opførsel, forvirring, uro, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, abnorme drømme, gråd
Ikke almindelig:	Selvmodsforsøg, panikanfald, hallucinationer
Sjælden:	Bipolar lidelse*
Meget sjælden:	Selvmod*
Ikke kendt:	Drabstanker*, mani*, ændring i mental status
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, nedsat koncentration
Almindelig:	Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, paræstesi, dysfoni, tab af smagssans, hypoæstesi, hyperæstesi, hypertoni, somnolens, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig:	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden:	Kramper*
Meget sjælden:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskæmi* encefalopati*, polyneuropati*
Ikke kendt:	Ansigtsslammelse, mononeuropati
<b>Øjne</b>	
Almindelig:	Synsforstyrrelser, sløret syn, konjunktivitis, øjenirritation, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse, tørre øjne
Sjælden:	Blødninger i nethinden*, retinopati (herunder macula ødem)*, nethindearterieokklusion*

	nethindeveneokklusion*, optisk neuropati*, papilødem*, synstab eller tab af synsfelt*, nethinde-ekssudater*
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig:	Vertigo, nedsat/tab af hørelse, tinnitus, øresmerter
<b>Hjerte</b>	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
Sjælden:	Kardiomyopati*, arytmi*
Meget sjælden:	Iskæmisk hjertesygdom*
Ikke kendt:	Perikardie-effusion*, perikarditis*
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig:	Hypotension, hypertension, ansigtsrødme
Sjælden:	Vaskulitis
Meget sjælden:	Perifer iskæmi*
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig:	Dyspnø, hoste
Almindelig:	Næseblod, respiratorisk lidelse, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, nasal kongestion, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeal smerter, tør hoste
Meget sjælden:	Lungeinfiltration*, pneumoni, interstitial pneumonitis*
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Meget almindelig:	Diarre, opkastning, kvalme, abdominal smerte
Almindelig:	Ulcerøs stomatitis, stomatitis, mundsår, colitis, smerte i højre øvre kvartalsdyspepsi, gastro-øsofageal reflux*, glossitis, keilit, abdominal udspiling, gingivalblødning, gingivitis, løse afføringer, tandlidelse, obstipation, flatulens
Ikke almindelig:	Pankreatitis, mundsmerter
Sjælden:	Iskæmisk colitis
Meget sjælden:	Colitis ulcerosa*
Ikke kendt:	Parodontal lidelse, dental lidelse,
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig:	Leverforstørrelse, gulsot, hyperbilirubinæmi*
Meget sjælden:	Hepatoksicitet (herunder dødelig)*
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig:	Alopeci, pruritus, tør hud, udslæt
Almindelig:	Psoriasis, forværret psoriasis, eksem, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, nattesved, hyperhidrose, dermatitis, akne, furunkulose*, erytem, urticaria, hudlidelse, blå mærker, øget svedtendens, unormal hårstruktur, neglelidelse*
Sjælden:	Kutan sarkoidose
Meget sjælden:	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig:	Arthralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter
Almindelig:	Arthritis, rygmerter, muskelspasmer, ekstremitetssmerter
Ikke almindelig:	Knoglesmerter, muskelsvaghed
Sjælden:	Rabdomyolyse*, myositis*
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden:	Nyresvigt, nyreinsufficiens*
Meget sjælden:	Nefrotisk syndrom*

<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig:	<u>Kvinder:</u> Amenorre, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, dysmenorre, brystsmerte, ovarielidelse, vaginallidelse. <u>Mænd:</u> Impotens, prostatitis, erektil dysfunktion, Seksuel dysfunktion (ikke specificeret)*
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende sygdom, astheni, irritabilitet
Almindelig:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifere ødemer, utilpashed, unormal fornemmelse, tørst
Ikke almindelig:	Ansigtsodem
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig:	Vægttab
Almindelig:	Hjertemislyd

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

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Et fald i hæmoglobinkoncentration på > 4 g/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 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 bilirubinværdier 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 baselineniveau 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.

#### *Samtidig infektion med HCV/hiv*

For HCV/hiv-komplekse patienter, der fik Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, har der været rapporteret andre bivirkninger (som ikke blev rapporteret hos monoinficerede patienter).

Bivirkningerne, der har været rapporteret i undersøgelserne med en hyppighed > 5 % var: oral candidiasis (14 %), øget lipodystrofi (13 %), nedsat CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), øget gamma-glutamyltransferase (9 %), rygsmerte (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 fik ribavirin i kombination med

peginterferon alfa-2b sammenlignet med patienter, der fik ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I undersøgelse 1 (se pkt. 5.1) blev fald i niveau af absolut neutrofiltælling under 500 celler/mm<sup>3</sup> observeret hos 4 % (8/194) af patienterne, og fald i blodplader under 50.000/mm<sup>3</sup> blev observeret hos 4 % (8/194) af patienter, der fik ribavirin 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+ celledælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+ celleprocenten. Faldet i CD4+ celledællinger var reversibelt 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+ celledællinger < 200/μl (se pkt. 4.4).

Der henvises til produktresuméet for de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med HIV-behandling, for bevidsthed om og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt, samt for potentiale for overlappende toksicitet med ribavirin i kombination med andre lægemidler.

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 kombinationsbehandling var dosisændring nødvendig hos 26 % 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 peginterferon 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 højden henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra førbehandling 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 afslutning af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til baseline-percentilerne før behandlingen. 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 førbehandling 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 førbehandling 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 %). Kun 1 forsøgsperson 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 %). Vigtig behandlingsrelaterede

bivirkninger, som opstod i denne patientpopulation var nervøsitet (8 %), aggression (3 %), vrede (2%), depression / trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %) og 5 forsøgspersoner modtog levothyroxinbehandling for hypothyroidisme / forhøjede TSH.

#### Kombinationsterapi med interferon alfa-2b

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge i alderen 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, da nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion i væksthastighed 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 > 11 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 opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnløshed) (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.

#### Bivirkningstabel for den pædiatriske population

Rapporterede bivirkninger i **Tabel 6** er baseret på erfaring fra fra de to multicenter kliniske undersøgelser med børn og unge i behandling med ribvirin med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Inden for 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 skal anføres først.

<b>Tabel 6</b> 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
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Svampeinfektion, bakterieinfektion, lungeinfektion, nasopharyngitis, streptokokinfektion i svælget, otitis media, sinusitis, tandbylder, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Ikke almindelig:	Lungebetændelse, askariose, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Det endokrine system</b>	

Meget almindelig:	Hypothyreoidisme
Almindelig:	Hypertyreoidisme, virilisering
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig:	Anoreksi, øget appetit, appetitløshed
Almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperuricæmi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig:	Depression, søvnløshed, emotionel labilitet
Almindelig:	Selvmodstanker, aggression, forvirring, påvirke ansvarlighed, unormal opførsel, uro, søvngænger, angst, humørændring, rastløshed, nervøsitet, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, apati
Ikke almindelig:	Abnorm opførsel, nedtrykt humør, følelsesmæssig forstyrrelse, frygt, mareridt
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, nedsat koncentration, døsigthed, opmærksomhedsforstyrrelse, dårlig søvnkvalitet
Ikke almindelig:	Neuralgi, sløvhed, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øjne</b>	
Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse
Ikke almindelig:	Konjunktival blødning, øjenfløde, keratitis, sløret syn, lysoverfølsomhed
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig:	Svimmelhed
<b>Hjerte</b>	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig:	Blegghed, ansigtsrødme
Ikke almindelig:	Hypotension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig:	Dyspnø, takypnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, næseirritation, næseflåd, nysen, faryngolaryngeal-smerte
Ikke almindelig:	Hiven efter vejret, nasalt ubehag
<b>Mave-tarmkanalen</b>	
Meget almindelig:	Abdominal smerte, øvre abdominal smerte, opkastning, diarre, kvalme
Almindelig:	Mundsår, ulcerøs stomatitis, stomatitis, aftøs stomatitis, dyspepsi, keilitis, glossitis, gastroøsofageal reflux, rektal lidelse, gastrointestinal lidelse, obstipation, løse afføringer, tandpine, tandlidelse, abdominalt ubehag, oral smerte
Ikke almindelig:	Gingivitis
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig:	Unormal leverfunktion
Ikke almindelig:	Hepatomegali
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig:	Alopeci, udslæt
Almindelig:	Pruritus, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, eksem, hyperhidrose, akne, hudlidelse, neglelidelse, hudmisfarvning, tør hud, erytem, blå mærker
Ikke almindelig:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitis, hudeksfoliation
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smerte
Almindelig:	Ekstremitetssmerte, rygsmerte, muskelsammentrækninger

<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig:	Ufrivillig vandladning, ændret vandladningsfrekvens, urininkontinens, proteinuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig:	<u>Kvinder:</u> Amenorre, menorragi, menstruationsforstyrrelser, vaginallidelse, <u>Mænd:</u> Testikulær smerte
Ikke almindelig:	<u>Kvinder:</u> Dysmenorre
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende sygdom, asteni, utilpashed, irritabilitet
Almindelig:	Brystsmerter, ødem, smerte, kuldefølelse
Ikke almindelig:	Brystubehag, ansigtssmerte
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig:	Nedsat voksehastighed (højde- og/eller vægttab i forhold til alder)
Almindelig:	Forhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet, forhøjet thyroglobulin
Ikke almindelig:	Positiv anti-tyroid-antistof
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
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, neutrofiler 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, blev 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 mistænkte 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 det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

## 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: antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af HCV-infektioner, ATC-kode: J05AP01.

#### Virkningsmekanisme

Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro*-aktivitet mod nogle RNA- og DNA-virus. Mekanismen ved hvilken ribavirin i kombination med andre lægemidler udøver sine virkninger mod HCV er ukendt. 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

#### *Ribavirin i kombination med direkte virkende antivirale lægemidler:*

Der henvises til produktresuméet for det pågældende direkte virkende antivirale lægemiddel for en fuldstændig beskrivelse af de kliniske data ved en sådan kombination.

I det aktuelle produktresumé er kun brugen af ribavirin fra den originale udvikling med (peg)interferon alfa-2b beskrevet:

#### *2-stofsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b:*

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-polymerasekædereaktionstest (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 ALAT.

#### *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 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 tilbagefaldsraten. 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 studie C/I98-580 blev 1.530 naive patienter behandlet i et år med et af følgende kombinationsregimer:

- 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 virusmængde ved baseline er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsraten. 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 til en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusmængde, var responsrater signifikant højere end for de patienter, der fik  $\leq 10,6$  mg/kg ribavirin (Tabel 7), mens responsrater for patienter, der fik > 13,2 mg/kg ribavirin, var endnu højere.

HCV Genotype	Ribavirindosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %

<b>Genotype 1</b>	<b>Alle</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	<b>Alle</b>	<b>73 %</b>	<b>51 %</b>	<b>45 %</b>
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	<b>Alle</b>	<b>30 %</b>	<b>27 %</b>	<b>29 %</b>
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Genotype 2/3</b>	<b>Alle</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 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 8). Virusgenotype % havde bridging fibrose eller cirrose (Knodell 3/4).

<b>Tabel 8</b> Virologisk respons ved afsluttet behandling, vedvarende virologisk respons og relaps efter HCV-genotype og virusmængde*			
	Ribavirin 800-1.400 mg/dag plus peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg en gang ugentlig		
	Respons ved afsluttet behandling	Vedvarende virologisk respons	Relaps
<b>Alle patienter</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 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)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (149/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 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 29 %.

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 50 %. 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 9**).

**Tabel 9** Virologisk respons ved behandlingsuge 12, respons ved afslutning af behandlingen, tilbagefaldsrate\* og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (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 (466/1.035)
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)
Behandlingsgruppe	% (antal) af patienter		
SVR i patienter med ikke- detekterbar HCV-rna ved behandlingsuge 12	81 (328/407)	73 (305/366)	74 (344/466)

\*HCV-rna PCR-analyse, med en nedre kvantificeringsgrænse på 27 IU/ml

Mangel på tidligt virologisk respons ved behandlingsuge 12 (detekterbar HCV-rna med < 2 log<sub>10</sub> reduktion fra baseline) var et kriterium for seponering af behandlingen

I alle tre behandlingsgrupper, var den vedvarende virologiske responsrate 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 ALAT-værdi, hos patienter med en baseline viral load > 600.000 IE/ml, og hos patienter > 40 år. Kaukasiske patienter havde en højere vedvarende virologisk responsrate i forhold til de afroamerikanske. Blandt patienter med ikke-detekterbart HCV-rna efter endt behandling var tilbagefaldsraten 24 %.

#### Forudsigelighed med hensyn til vedvarende virologisk respons hos naive patienter

Virologisk respons ved uge 12, defineret som et fald på mindst 2-log viral load eller ikke-detekterbart niveau af HCV-rna. Virologisk respons ved uge 4, defineret som et fald på mindst 1-log viral load eller ikke-detekterbart niveau af HCV-rna. Disse tidspunkter (4. og 12, behandlingsuge) har vist sig at være prædiktiv med hensyn til vedvarende respons (**Tabel 10**).

<b>Tabel 10</b> Prædiktiv værdi af virologisk respons under behandlingen med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1.400 mg kombinationsterapi						
	<b>Negativ</b>			<b>Positiv</b>		
	Ingen respons ved behandlingsuge	Intet vedvarende respons	Negativ prædiktiv værdi	Respons ved behandlingsuge	Vedvarende respons	Positiv prædiktiv værdi
<b>Genotype 1*</b>						
<b>Ved uge 4*** (n=950)</b>						
HCV-rna negative	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-rna negative eller $\geq 1$ log fald i viral load	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Ved uge 12*** (n=915)</b>						
HCV-rna negative	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-rna negative eller $\geq 2$ log fald i viral load	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotype 2, 3**</b>						
<b>Ved uge 12 (n=215)</b>						
HCV-rna negativ eller $\geq 2$ log fald i viral load	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (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 kriterier 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 positiv i uge 12 og der er et fald på  $\geq 2 \log_{10}$  fra baseline, skal der testes for HCV-rna i uge 24 og hvis denne findes positiv, 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 disse undersøgelser er vist i **Tabel 11**. 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 få ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) eller ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 MIE tre gange om ugen) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder.

Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret, enkeltcenterundersøgelse, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få 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 tre gange om ugen). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder med undtagelse af patienter, der var inficeret med genotype 2 eller 3 og virusmængde < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgingsperiode.

**Tabel 11** Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv

	Undersøgelse 1 <sup>1</sup>			Undersøgelse 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg /kg/ uge)	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-værdi <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uge)	Ribavirin (800-1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-værdi <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/125)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

<sup>1</sup>Carrat F, Baruch A, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

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

### Historisk respons

Levertilbud 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 stabilt (-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. Undersøgelsen viste ingen bedring i relation til fibrose. Steatose blev signifikant forbedret hos patienter, der var inficeret med HCV Genotype 3.

### Tidligere behandlede patienter

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

2.293 patienter i et 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 12**).

**Tabel 12** 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 (497/2.293) 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	37,7 (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)	63,6 (53/72) 60,2, 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
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	23,3 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
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					
2/3	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
4	resp77,1 (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
META VIR Fibrose score	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5

F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Baseline virus- mængder					
HVL (>600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.446) 14,1, 19,2
LVL (≤600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Non-responders defineret 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 plasmaniveau 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 responsrate. 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 målbart 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 kun lille forskel i SVR uanset tidligere behandling eller tidligere respons.

#### *Genbehandling af tilbagefaldspatienter med ribavirin og interferon alfa-2b-kombinationsbehandling*

To undersøgelser vurderede anvendelsen af ribavirin og interferon alfa-2b kombinationsbehandling hos tilbagefaldspatienter (C95-144 og I95-145); 345 patienter med kronisk hepatitis, som havde fået tilbagefald efter tidligere interferonbehandling, blev behandlet i seks måneder med en seks måneders opfølgning. Kombinationsbehandling med ribavirin og 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

I 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 12 ud af 492 vedvarende respondenter og 3 ud af 366 vedvarende respondenter fik tilbagefald i undersøgelserne.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % CI: 95-99 %) for patienter, der fik non-pegylet interferon alfa-2b (med eller uden Ribavirin), og det er 99 % (95 % CI: 98-100 %) for patienter, der fik pegylet interferon alfa-2b (med eller uden Ribavirin). SVR efter behandling af kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylet eller non-pegylet, med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af leverinfektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatitis-tilfælde hos patienter med cirrhosis (inklusive hepatocarcinoma).

#### Pædiatrisk population

#### Klinisk virkning og sikkerhed:

##### *Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b*

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-rna blev indrullet i et multicenterforsøg og behandlet med ribavirin 15 mg/kg per dag plus pegylet interferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og baseline viral load. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Populationen der var indrullet bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, fordel/risiko for kombinationen af ribavirin og pegylet 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 13**.

<b>Tabel 13</b> Vedvarende virologisk responsrater (n <sup>a,b</sup> (%)) i tidligere ubehandlede børn og unge med genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøbspersoner n=107		
	<b>24 uger</b>	<b>48 uger</b>
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1		38/72 (53 %)
Genotype 2	14/18 (78 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	1/12 (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 ugers 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 multicenterundersøgelser og fik ribavirin 15 mg/kg pr. dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre gange om uge. 11 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, svarede vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge 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 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 14**.

<b>Tabel 14.</b> Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge
---



	<b>Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gange om ugen</b>
Samlet respons <sub>1</sub> (n=118) <sup>a</sup>	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 under opfølgingsperioden

### Data for langtidsvirkning

#### *Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b*

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullede 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 opfølgingsperiode.

#### *Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b*

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullede 97 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C, efter behandling i to af de tidligere nævnte multicenterstudier. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullede 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 virologiske 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 normalt 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 leverinfektion 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

I et crossover-studie med enkeltdosis-ribavirin hos raske voksne forsøgspersoner var formuleringerne kapsel og oral opløsning bioækvivalente.

#### Absorption

Ribavirin absorberedes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis (gennemsnitlig T<sub>max</sub>=1,5 timer), efterfulgt af hurtig fordeling og forlængede eliminationsfaser (enkeltdosis 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 biotilgængelighed er imidlertid omkring 45 % - 65 %, hvilket synes at skyldes first pass-metabolisme. Der er en lineær relation mellem dosis og AUC<sub>0-t</sub> 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-plasmacompartments er blevet meget omfattende undersøgt i røde blodlegemer og er blevet identificeret til hovedsageligt at foregå via en es-type equilibrativ nukleosid transporter. Denne type transporter er til stede hos praktisk taget alle celletyper og kan være årsag til det høje fordelingsvolumen for ribavirin. Forholdet blod: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 flergangsdosering ophobes ribavirin i udstrakt grad i plasma med en seks gange større  $AUC_{12hr}$  end ved engangsdosis. Efter peroral dosering med 600 mg to gange dagligt 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 spejler langsom elimination fra nonplasmacompartments.

### *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*

Biotilgængeligheden af en enkelt oral dosis ribavirin forøgedes ved samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold ( $AUC_{0-t}$  og  $C_{max}$  steg begge med 70 %). Det er muligt, at den øgede biotilgængelighed i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Den kliniske relevans af resultaterne fra denne enkeltdosis-undersøgelse er uvis. I den pivotale kliniske undersøgelse blev patienterne instrueret i at indtage ribavirin til et måltid for at opnå maksimal plasmakoncentration af ribavirin.

### *Nyrefunktion*

Baseret på offentligt tilgængelige data var enkeltdosis -farmakokinetikken for ribavirin ændret (øget  $AUC_{0-t}$  og  $C_{max}$ ) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). De gennemsnitlige  $AUC_{0-t}$  var tre gange højere hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrolpersoner. Hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min var  $AUC_{0-t}$  to gange højere sammenlignet med kontrolpersoner. Dette synes at være forårsaget af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Ribavirinkoncentrationerne er praktisk taget uforandrede ved hæmodialyse.

### *Leverfunktion*

Enkeltdosisfarmakokinetikken 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 $\geq 65$ år)

Specifikke farmakokinetikundersøgelser 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.

*Farmakokinetisk populationsanalyse* blev udført ved hjælp af spredte, indsamlede serumkoncentrationsværdier fra fire kontrollerede kliniske undersøgelser. Den fremkomne clearancemodel viste, at kropsvægt, køn, alder og serumkreatinin var de vigtigste kovarianser. For mænd var clearance cirka 20 % højere end for kvinder. Clearance steg som en funktion af kropsvægten og faldt ved højere alder end 40 år. Effekten af disse kovarianser på ribavirinclearance 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 legemsoverflade-justeret dosering af peginterferon alfa-2b på 60 µg/m<sup>2</sup>/uge forventes det log-transformerede forholdsskøn over eksponering i doseringsinterval at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end den observerede eksponering hos voksne, der fik 1,5 µg/kg/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 og interferon alfa-2b hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 15**. Farmakokinetikken for ribavirin og interferon alfa-2b (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

**Tabel 15** Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og ribavirin ved indgift til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C

Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gange om ugen (n = 54)
T <sub>max</sub> (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

\*AUC<sub>12</sub> (ng.time/ml) for ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (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. Misdannelser af kranium, øjne, øje, kæbe, lemmer, skelet og mave-tarmkanal blev registreret. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene påvirkninger steg med stigende doser. Overlevelsen af fostre og afkom var reduceret.

En toksicitetsundersøgelse med rotter viste unger, der fik 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin fra postnatal dag 7 til 63, et dosisrelateret fald i samlet vækst. Dette viste sig efterfølgende som mindre fald i kropsvægt, crown-rump-længde og knoglelængde. I slutningen af restitutionsperioden 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. 4.6).

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

Ribavirin blev ikke fundet tumorfremkaldende i konventionelle karcinogenicitetsundersøgelser på gnavnere med lav eksposition sammenlignet med human eksponering under terapeutiske omstændigheder (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus). Derudover fremkaldte ribavirin ikke tumorer i en 26 ugers karcinogenicitetsundersøgelse med den heterozygot p53(+/-) musemodel og den maksimalt tolererede dosis på 300 mg/kg (plasma ekspositionsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering). Disse undersøgelser antyder, at potentiel karcinogenicitet 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 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Calciumhydrogenphosphat  
Croscarmellosenatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Kapselskal

Titandioxid (E171)  
Gelatine

#### Kapselbelegning

Shelac  
Titanoxid (E171)  
Indigocarmin

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ribavirin Teva-kapsler er pakket i blisterpakninger, som består af polyvinylklorid (PVC)/polyethylen (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC)-aluminiumblisterpakninger.

Pakninger med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/509/001 – 84 hårde kapsler

EU/1/09/509/002 – 112 hårde kapsler

EU/1/09/509/003 – 140 hårde kapsler

EU/1/09/509/004 – 168 hårde kapsler

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

Dato for første tilladelse: 31. marts 2009

Dato for seneste fornyelse: 16. januar 2014.

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

**BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

### Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
H-4042 Debrecen  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Holland

Teva Pharma SLU  
C/C, n° 4  
Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre æske 84, 112, 140, 168 hårde kapsler

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Teva 200 mg hårde kapsler  
ribavirin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængelig for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/509/001 (84 hårde kapsler)  
EU/1/09/509/002 (112 hårde kapsler)  
EU/1/09/509/003 (140 hårde kapsler)  
EU/1/09/509/004 (168 hårde kapsler)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ribavirin Teva 200 mg hårde kapsler

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Indre emballage (blisterfolie)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Teva 200 mg hårde kapsler  
ribavirin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**Lægemidlet er ikke længere autoriseret**

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ribavirin Teva 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 Teva 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, apoteketpersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Ribavirin Teva indeholder det aktive stof ribavirin. Dette lægemiddel stopper mangfoldiggørelsen af hepatitis C virus. Ribavirin Teva må ikke tages alene.

Afhængig af hvilken genotype af hepatitis C-virus du har, kan lægen vælge at behandle dig med en kombination af dette lægemiddel og andre lægemidler. Der kan være yderligere begrænsninger til behandlingen afhængigt af, om du tidligere er blevet behandlet for kronisk hepatitis C-infektion eller ej. Din læge vil anbefale en passende behandling.

Kombinationen af Ribavirin Teva og andre lægemidler anvendes til at behandle voksne patienter, som har kronisk hepatitis C (HCV).

Ribavirin Teva kan anvendes hos tidligere ubehandlede børn og unge (børn i alderen 3 år og ældre samt unge) uden alvorlig leversygdom.

Til pædiatriske patienter (børn og unge), der vejer mindre end 47 kg, er en opløsning tilgængelig.

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

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

##### Tag ikke Ribavirin Teva

Tag ikke Ribavirin Teva, hvis noget af følgende gælder for dig eller det barn, du har ansvar for.

**Spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ribavirin Teva.**

- hvis du er **allergisk** over for ribavirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- hvis du er **gravid** eller **planlægger at blive gravid** (se afsnittet "Graviditet og amning")
- vis du **ammer**
- hvis du har haft alvorlige **hjerterproblemer** inden for de sidste 6 måneder.
- hvis du har en eller anden form for **blodsygdom**, såsom blodmangel (lavt blodtal), talassæmi, seglcelleanæmi.

Bemærk: Læs afsnittet "Tag ikke" i indlægssedlerne for de andre lægemidler, som anvendes sammen med dette lægemiddel.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd osv.). Søg omgående hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller får selvmordstanker, eller hvis din adfærd ændrer sig. Måske bør du overveje at bede et familiemedlem eller en god ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din adfærd
- Svære øjensygdomme
- Tand- og tandkødssygdomme: Tand- og tandkødssygdomme er set hos patienter, som er blevet behandlet med ribavirin og (peg)interferon alfa-2b samtidig. Du skal børste dine tænder grundigt 2 gange dagligt og gå til regelmæssigt tandeftersyn. Nogle patienter kan kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter
- Nogle børn og unge opnår ikke fuld voksenalder
- Forhøjet hypofysehormon relateret til skjoldbruskkirtlen (TSH) hos børn og unge

### Børn og unge

Hvis du har ansvar for et barn, og lægen beslutter ikke at udsætte kombinationsbehandlingen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b indtil barnet er vokset, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være varig hos nogle patienter.

Derudover er følgende bivirkninger forekommet hos patienter, der tager Ribavirin Teva:

Hæmolyse: Ribavirin Teva kan medføre nedbrydning af røde blodlegemer, hvilket forårsager anæmi, som kan svække din hjertefunktion eller forværre symptomerne på hjertesygdom.

Pancytopeni: Ribavirin Teva kan medføre nedsat antal blodplader samt røde og hvide blodlegemer, når det anvendes sammen med peginterferon.

**Standardblodprøver** vil blive taget for at tjekke dit blod samt nyre- og leverfunktion.

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

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

Tal med din læge, hvis du eller barnet du har ansvar for:

- er en kvinde i den **fødedygtige** alder (se afsnittet "Graviditet og amning").
- er en **mand**, og din kvindelige partner er i den fødedygtige alder (se afsnittet "Graviditet og amning").
- tidligere har haft en **hjertelidelse** eller har en hjertesygdom.
- har andre problemer med **leveren** ud over hepatitis C-infektion.
- har problemer med dine **nyrer**.
- har **hiv-** (humant immundefektvirus) infektion eller nogensinde har haft andre problemer med dit immunsystem.

Se indlægssedlen for (peg)interferon alfa for yderligere information om disse sikkerhedsforhold.

Bemærk: Læs afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler” i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Ribavirin Teva, før du begynder kombinationsbehandlingen.

### Børn og unge

Hvis barnet vejer under 47 kg eller ikke kan sluge kapslen, findes der en oral opløsning af ribavirin.

### Brug af anden medicin sammen med Ribavirin Teva

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

- azathioprin er et lægemiddel, der undertrykker immunsystemet (immunsuppressivum), og anvendelse af denne medicin i kombination med ribavirin kan øge risikoen for at udvikle alvorlige blodsygdomme.
- medicin mod hiv (humant immundefektvirus - [nukleosid revers transkriptasehæmmer (NRTI) og/eller anti-retroviral kombinationsbehandling (cART)]:
  - Dette lægemiddel i kombination med alfa interferon og anti-hiv-medicin kan øge risikoen for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodabnormiteter (reduktion i antallet af røde blodlegemer, der transporterer ilt, visse hvide blodlegemer der bekæmper infektioner og blodkoagulerende celler kaldet blodplader).
  - Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, om dette lægemiddel 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 behandling med Ribavirin Teva 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.
  - Patienter med både hiv- og HCV-infektion med fremskreden leversygdom, der tager (cART), 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” i indlægssedlen for de andre lægemidler, der anvendes sammen med Ribavirin Teva, før du begynder kombinationsbehandlingen med dette lægemiddel.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid, må du ikke tage dette lægemiddel. Lægemidlet kan være meget skadeligt for dit ufødte barn (føtte).

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

- **kvinder** eller **kvinder** i den fødedygtige alder:

Du skal have en negativ graviditetstest før behandlingen, hver måned under behandlingen og i fire måneder efter behandlingen er stoppet. Dette skal du tale med din læge om.

#### Mænd:

Hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger et 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 syv måneder efter behandlingen er stoppet. Du eller din kvindelige partner skal bruge sikker prævention i den periode, du tager dette lægemiddel, og i syv måneder efter behandlingen er stoppet. Dette skal du tale med din læge om (se afsnit ”Tag ikke Ribavirin Teva”).



Hvis du er kvinde og **ammer**, må du ikke tage dette lægemiddel. Afbryd amning før du begynder at tage lægemidlet.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner, men andre lægemidler anvendt i kombination med Ribavirin Teva kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Før derfor ikke motorkøretøj eller betjen ikke maskiner, hvis du bliver træt, søvngig eller forvirret af denne behandling.

### Ribavirin Teva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hårde kapsel, dvs. det er i den væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Ribavirin Teva

### Generel information omkring brugen af dette lægemiddel:

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Tag ikke mere end den anbefalede dosis og tag medicinen så længe som beskrevet. Din læge har bestemt den korrekte dosis af lægemidlet på basis af din eller barnets vægt.

### Voksne

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Ribavirin Teva afhænger af, hvor meget patienten vejer, og hvilken medicin som anvendes i kombinationsbehandlingen.

### Brug til børn og unge

Dosering til børn over 3 år og unge afhænger af, hvor meget patienten vejer, og hvilken medicin der anvendes i kombinationsbehandlingen. Den anbefalede dosis af Ribavirin Teva i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i nedenstående tabel.

Ribavirin Teva-dosis baseret på kropsvægt ved anvendelse sammen med med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos børn over 3 år og unge		
Hvis <b>barnet/den unge</b> vejer (kg)	Normal daglig Ribavirin Teva-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
66 - 75	Se voksendosis	

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

**Bemærk:** Dette lægemiddel er kun til anvendelse i kombination med andre lægemidler mod hepatitis C virus infektion. For fuldstændig information læs afsnittet "Sådan skal du bruge" i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Ribavirin Teva.

### Hvis du har taget for mange Ribavirin Teva hårde kapsler

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

### Hvis du har glemt at tage Ribavirin Teva

Tag/giv den glemte 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 den glemte dosis.

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

#### 4. Bivirkninger

Læs afsnittet "Bivirkninger" i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Ribavirin Teva.

Dette lægemiddel, der er anvendt i kombination med andre lægemidler, kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selvom ikke alle bivirkningerne forekommer, kan de kræve lægelig behandling, hvis de forekommer.

**Kontakt straks din læge**, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger, der kan forekomme under kombinationsbehandling med andre lægemidler:

- brystsmerte eller vedvarende hoste, ændringer i måden dit hjerte slår på, besvimelse,
- forvirring, nedtrykhed, selvmordstanker eller aggressiv opførsel, selvmordsforsøg, tanker om at true andre på livet,
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse,
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere dig,
- 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 synsevnen eller hørelsen,
- kraftigt hududslæt eller rødme.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med kombinationen af dette lægemiddel og et alfa interferon produkt **hos voksne**:

*Meget almindelige rapporterede bivirkninger (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 nedtrykhed eller irritabilitet, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem,
- hoste, mundtørrhed, pharyngitis (ondt i halsen),
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, kvalme, kulderystelser, virusinfektion, opkastning, svaghed,
- appetitløshed, vægttab, mavesmerte,
- tør hud, irritation, hårtab, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

*Almindelige rapporterede bivirkninger (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, depressiv, 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, irriteret tyktarm, irritation i prostatakirtlen, gulsot (gul hud), løse afføringer, smerte på højre side af dine 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, erektilproblemer,
- unormal hårstruktur, akne, gigt, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud) nogle tilfælde med væskende læsioner), nældefeber, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, nældefølelse, muskelpasmer, følelseløshed eller prikkende fornemmelse, smerte i lemmerne, ledsmerter, rystende hænder, psoriasis, oppustede eller opsvulmede hænder og ankler, øget følsomhed, udslæt med hævede plettede læsioner, rødme i huden eller hudlidelse, hævet ansigt, opsvulmede kirtler (opsvulmede lymfeknuder), ømme muskler, tumor (uspecificeret), usædvanlig gang, forstyrrelser i væskebalancen.

*Ikke almindelige rapporterede bivirkninger (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.

*Sjældent rapporterede bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):*

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

*Meget sjældent rapporterede bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):*

- selvmord

*Ikke kendte bivirkninger (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):*

- 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].

### **Bivirkninger hos børn og unge**

De følgende bivirkninger er rapporteret ved kombination af dette lægemiddel og et interferon alfa-2b produkt hos **børn og unge**

*Meget almindelige rapporterede bivirkninger (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, svaghedsfølelse,
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, tab af eller øget appetit, væggtab, nedsat vækst (højde og vægt), smerte på højre side af dine ribben, pharyngitis (ondt i halsen), kulderystelser, mavesmerter, opkastning,
- tør hud, hårtab, irritation, kløe, muskelsmerter, muskelømheden, smerte i led og muskler, udslæt.

*Almindeligt rapporterede bivirkninger (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 gigt), forøgelse af skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan give nervøsitet, varmeintolerans og øget svedtendens, væggtab, hjertebanken, rysten),
- agitation, vrede, aggressiv opførsel, adfærdsforstyrrelse, koncentrationsbesvær, følelsesmæssig ustabilitet, besvimelse, følelse af angst eller nervøsitet, følelse af kulde, følelse af forvirring, følelse af rastløshed, følelse af søvnighed, manglende interesse eller opmærksomhed, humørændringer, smerter, dårlig søvnkvalitet, gå i søvne, selvmordsforsøg, problemer med at sove, usædvanligedrømme, 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, mundsmerte, pharyngitis (ondt i halsen), hurtig vejrtrækning, luftvejsinfektioner, afskalling af læberne og revner i hjørnerne af munden, åndenød, bihulebetændelse, nysen, sår i munden, ømheden i tungen, tilstoppet eller løbende næse, ondt i hals, tandpine, indbyld, tandlidelse, svimmelhed (følelse af at dreje rundt), svaghed,
- brystsmerte, rødmen, palpitationer (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme,
- abnorm leverfunktion,
- sure opstød, rygsmerte, sengevædning, forstoppelse, gastro-øsofageal eller rektal lidelse, inkontinens, øget appetit, betændelse i membranen i maven og tarmen, maveonde, løs afføring,
- vandladningslidelse, urinvejsinfektion,
- svær, uregelmæssige eller udbleven menstruation, unormal kraftig og forlænget menstruation, lidelse i vagina, inflammation i vagina, testikelsmerte, udvikling af mandlige kropstræk,
- akne, blå mærker, eksem (bestændt, rød, kløende og tør hud, i nogle tilfælde med væskende læsioner), øget eller nedsat følsomhed for berøring, øget svedtendens, øgning i muskelbevægelse, ømme muskler, smerte i arme og ben, neglelidelse, følelseløshed eller prikkende følelse, bleg hud, udslæt med hævede plettede læsioner, rystende hænder, rødmen af huden eller hudlidelse, misfarvning af huden, lysfølsomhed, hudsår, hævelse på grund af væskeophobning, hævede knuder (hævede lymfeknuder), rysten, tumor (uspecificeret).

*Ikke almindeligt rapporterede bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):*

- abnorm adfærd, emotionel lidelse, angst, mareridt,
- blødning fra slimhinden i indre øjenlåg, sløret syn, døsigthed, 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,
- smertefuld 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.

Dette lægemiddel i kombination med et alfa interferonprodukt kan også forårsage:

- aplastisk anæmi, pure red cell aplasi (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 muliforme, 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 dette lægemiddel 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 (nældeudslæt), blå mærker, intens smerte i arme og/eller ben, smerter i ben eller lår, indskrænket bevægelsesområde, stivhed, sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved vedvarende feber, vægttab, omme og hævede led, hudlæsion og hævede kirtler).

Dette lægemiddel i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også bevirke:

- 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 bivirkninger.**

Hvis du er en voksen patient med både HCV- og hiv-infektion, der får anti-HIV behandling, kan samtidig indtagelse af dette lægemiddel og peginterferon alfa øge din risiko for forværring af leverfunktionen antiretroviral kombinationsbehandling (cART) og øge risikoen for mælkesyreacidose, leverskader og udvikling af unormaliteter af blodet (nedsat antal røde blodlegemer, der transporterer ilt, visse hvide blodlegemer, der bekæmper infektion og celler, som får blodet til at størkne og som kaldes blodplader) (NRTI).

Hos HCV/HIV co-inficerede patienter, der fik cART, er nedenstående supplerende bivirkninger opkommet ved kombinationen af ribavirin og peginterferon alfa-2b (ikke listet oven for for bivirkninger hos voksne):

- nedsat appetit,
- rygsmerter,
- nedsat antal CD4-lymfocytter,
- ufuldkommen fedtomsætning,
- leverbetændelse,
- smerte i lemmer,
- svamp i mundhulen (trøske),
- unormale laboratorieblodværdier.

## 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 dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker en ændring i udseendet af kapslerne.

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 Teva indeholder:

Aktivt stof: Ribavirin 200 mg

Øvrige indholdsstoffer: calciumhydrogenphosphat, croscarmellosenatrium, povidon, magnesiumstearat. Kapselskallen indeholder titaniumdioxid (E171) og gelatine. Kapselskalprægningen indeholder shellac, titaniumdioxid (E171) og farvestof (E 132).

### Udseende og pakningsstørrelser

Ribavirin Teva er en hvid, uigennemsigtig, hård kapsel mærket med blå tryk.

Ribavirin Teva fås i forskellige pakningsstørrelser indeholdende 84, 112, 140 eller 168 kapsler til at sluge.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Din læge vil ordinere den pakningsstørrelse, som er bedst til dig.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

### Fremstiller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem

Holland

Teva Pharma SLU  
C/C, n° 4  
Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Spanien

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S.  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Ireland  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.F.  
Τηλ: +30 2118895000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret den**

Andre informationskilder

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret