

BILAG I
PRODUKTRESUME

Medicinal product no longer authorised

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver Ribavirin BioPartners filmovertrukne tablet indeholder 200 mg ribavirin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Rund, hvid, bikonveks filmovertrukket tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ribavirin BioPartners er indiceret til behandling af infektion med kronisk hepatitis C-virus (HCV) hos voksne, børn i alderen 3 år og ældre og unge og skal udelukkende anvendes som en del af en kombinationsbehandling med interferon alfa-2b. Ribavirin må ikke anvendes som monoterapi.

Der er ingen information om sikkerhed eller effekt ved anvendelse af Ribavirin med andre former for interferon (det vil sige foruden alfa-2b).

Naive patienter

Voksne patienter: Ribavirin BioPartners er indiceret i kombination med interferon alfa-2b til behandling af voksne patienter med alle typer tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C, undtagen genotype 1, uden leverdekompensation, med forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og som er positive med hensyn til hepatitis C viral ribonukleinsyre HCV-RNA (se pkt. 4.4).

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge: Ribavirin BioPartners er beregnet til brug i kombination med interferon alfa-2b, til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som lider af alle typer tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C, undtagen genotype 1, uden leverdekompensation, og som er positive med hensyn til HCV-RNA. Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksen, er det vigtigt at betænke at kombinationsterapien forårsagede en væksthæmning. Reversibiliteten af væksthæmningen er uvis. Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Patienter med tidligere behandlingssvigt

Voksne patienter: Ribavirin BioPartners er indiceret i kombination med interferon alfa-2b til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, der tidligere har responderet (med normalisering af ALAT ved behandlingsafslutningen) på interferon alfa-monoterapi, men som efterfølgende har fået tilbagefald (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

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

Se også Produktresuméet (SPC) interferon alfa-2b for speciel ordinationsinformation for dette produkt.

Dosis som skal administreres

Dosis af Ribavirin BioPartners er baseret på patientens kropsvægt. Ribavirin BioPartners tabletter skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser (morgen og aften) samtidig med et måltid.

Voksne patienter:

Dosis af Ribavirin BioPartners er baseret på patientens kropsvægt (**Tabel 1**).

Ribavirin BioPartners skal anvendes i kombination med interferon alfa-2b (3 millioner internationale enheder [MIU] tre gange om ugen). Valg af kombinationsbehandling baseres på patientens karakteristika. Den givne behandling bør vælges på baggrund af den forventede effekt og sikkerhed af kombinationsbehandlingen hos den individuelle patient (se pkt. 5.1).

| Patientvægt (kg) | Daglig Ribavirin BioPartners dosis | Antal 200 mg tabletter |
|------------------|------------------------------------|------------------------|
| < 65 | 800 mg | 4 ^a |
| 65-80 | 1.000 mg | 5 ^b |
| 81-105 | 1.200 mg | 6 ^c |
| > 105 | 1.400 mg | 7 ^d |

a: 2 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 3 aften

c: 3 morgen, 3 aften

d: 3 morgen, 4 aften

Ribavirin BioPartners filmovertrukne tabletter i kombination med interferon alfa-2b:

Det anbefales på baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, at patienter behandles i mindst seks måneder. I disse kliniske undersøgelser, i hvilke patienter blev behandlet i et år, var det usandsynligt, at patienter, der ikke viste et virologisk respons efter seks måneders behandling (HCV-RNA under laveste detektionsgrænse), fik vedvarende virologisk respons (HCV-RNA under laveste detektionsgrænse seks måneder efter afbrudt behandling).

Behandlingsvarighed – Naive patienter

- Genotyper non-1: Beslutningen om at forlænge behandling til et år hos patienter med negativ HCV-RNA efter seks måneders behandling bør træffes på grundlag af andre prognostiske faktorer (såsom alder > 40 år, mandligt køn, brofibrose).

Behandlingsvarighed – Genbehandling

- Genotype 1: Behandling bør fortsættes i en periode på yderligere seks måneder (svarende til i alt et år) hos patienter, som udviser negativ HCV-RNA efter seks måneders behandling.
- Genotype non-1: Beslutningen om at forlænge behandling til et år hos patienter med negativ HCV-RNA efter seks måneders behandling bør træffes på grundlag af andre prognostiske faktorer (såsom alder > 40 år, mandligt køn, brofibrose).

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge:

Bemærk: For patienter som vejer < 47 kg, eller som ikke er i stand til at synke tabletter, er en oral opløsning af ribavirin tilgængelig, som skal anvendes hvis hensigtsmæssigt.

Dosering til børn og unge patienter er baseret på patientens legemsvægt for Ribavirin BioPartners og for legemsoverflade areal for interferon alfa-2b.

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

I kliniske undersøgelser udført i denne population, blev ribavirin og interferon alfa-2b benyttet i doser på henholdsvis 15 mg/kg/dag og 3 millioner internationale enheder (MIE)/m² tre gange ugentligt (**Tabel 2**).

| Patientvægt (kg) | Daglig Ribavirin BioPartners dosis | Antal 200 mg tabletter |
|------------------|---|--------------------------|
| 47-49 | 600 mg | 3 tabletter ^a |
| 50-65 | 800 mg | 4 tabletter ^b |
| > 65 | Se venligst doseringstabel for voksne (Tabel 1) | |

^a1 morgen, 2 aften

^b2 morgen, 2 aften

Behandlingsvarighed hos børn og unge

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

Dosisjustering for alle patienter

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieværdier under behandling med ribavirin og interferon alfa-2b, justeres doserne af hvert lægemiddel efter behov, indtil bivirkningerne aftager. Vejledninger for dosisjustering blev udviklet i kliniske undersøgelser (se Dosisjusteringsvejledninger, **Tabel 3**). Da compliance kan være af betydning for behandlingens udfald, bør den indtagne dosis være så tæt som muligt på den anbefalede standarddosis. En mulig negativ indflydelse af reduktion af ribavirin-dosis på effekt-resultater kunne ikke udelukkes.

| Laboratorieværdier | Reducer kun Ribavirin BioPartners daglig dosis (se note 1) hvis: | Reducer kun interferon alfa-2b-dosis (se note 2) hvis: | Afbryd kombinationsbehandling, når testværdien nedenunder rapporteres:** |
|--|---|--|--|
| Hæmoglobin | < 10 g/dl | - | < 8,5 g/dl |
| Voksne: Hæmoglobin hos: patienter med stabil hjertesygdom Børn og unge: ikke relevant (se pkt. 4.4) | ≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin under en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion) | | < 12 g/dl efter 4 ugers dosisreduktion |
| Leukocytter | - | < 1,5 x 10 ⁹ /l | < 1,0 x 10 ⁹ /l |
| Neutrofile | - | < 0,75 x 10 ⁹ /l | < 0,5 x 10 ⁹ /l |
| Blodplader | - | < 50 x 10 ⁹ /l (voksne) < 70 x 10 ⁹ /l (børn og unge) | < 25 x 10 ⁹ /l (voksne) < 50 x 10 ⁹ /l (børn og unge) |
| Bilirubin – direkte | - | - | 2,5 x ULN** |
| Bilirubin – indirekte | > 5 mg/dl | - | > 4 mg/dl (voksne) > 5 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med interferon alfa-2b) |
| Serum-kreatinin | - | - | > 2,0 mg/dl |
| Kreatininclearance | - | - | Ribavirin BioPartners seponeres hvis CrCl < 50 ml/minut |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Alanin aminotransferase (ALAT) eller aspartat aminotransferase (ASAT) | - | - | 2 x baseline og > 10 x ULN* eller 2 x baseline og > 10 x ULN* |
|--|---|---|---|

* Øvre grænse for normalområdet

** Se SPC for interferon alfa-2b for dosismodifikation og seponering.

Note 1: Hos voksne patienter, 1. dosisreduktion af Ribavirin BioPartners er med 200 mg/dag (undtagen hos patienter, der fik 1.400 mg, her bør dosis nedsættes med 400 mg/dag). 2. dosisreduktion af Ribavirin BioPartners er med yderligere 200 mg/dag, hvis det er nødvendigt. Patienter, hvis dosis af Ribavirin BioPartners er reduceret til 600 mg dagligt får en 200 mg tablett om morgenen og to 200 mg tablett om aftenen.

Hos børn og unge patienter behandlet med Ribavirin BioPartners plus interferon alfa-2b, reducere ribavirin dosis til 7,5 mg/kg/dag.

Note 2: Hos voksne patienter og børn og unge patienter behandlet med Ribavirin BioPartners plus interferon alfa-2b, reducere interferon alfa-2b dosis med en halv dosis.

Specielle populationer

Anvendelse ved nedsat nyrefunktion: Ribavirins farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat kreatininclearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af ribavirin. Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut må ikke behandles med ribavirin (se pkt. 4.3). Personer med nedsat nyrefunktion bør monitoreres mere omhyggeligt med hensyn til udvikling af anæmi. Hvis serumkreatinin stiger til > 2,0 mg/dl (**Tabel 3**), skal Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b seponeres.

Anvendelse ved nedsat leverfunktion: Der synes ikke at være farmakokinetisk interaktion mellem ribavirin og leverfunktionen (se pkt. 5.2). Ingen dosisjustering af ribavirin er derfor nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Anvendelse af ribavirin er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion eller ikke-kompenseret cirrhose (se pkt. 4.3).

Anvendelse hos ældre (≥ 65 år): Der synes ikke at være en signifikant aldersrelateret effekt på ribavirins farmakokinetik. Som hos yngre patienter skal nyrefunktionen imidlertid bestemmes før anvendelse af ribavirin påbegyndes (se pkt. 5.2).

Anvendelse hos patienter i alderen under 18 år: Ribavirin kan bruges i kombination med interferon alfa-2b til børn 3 år eller ældre og unge. Valg af formulering er baseret på patientens individuelle karakteristika (se pkt. 4.1). Sikkerhed og effekt af ribavirin med andre former for interferon (det vil sige foruden alfa-2b) hos disse patienter er ikke blevet evalueret.

Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion: Patienter som får behandling med nukleosid revers transcriptase-hæmmer (NRTI) i kombination med ribavirin og interferon alfa-2b kan have øget risiko for mitokondrietoksicitet, lactacidose og nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Se venligst også produktinformationen for de pågældende antiretrovirale lægemidler.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Gravide kvinder (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Ribavirin BioPartners må ikke initieres, før et negativt resultat fra en graviditetstest er opnået umiddelbart før behandlingsstart.
- Amning.
- Anamnese med allerede eksisterende alvorlig hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom, i de foregående seks måneder (se pkt. 4.4).
- Patienter med alvorlige svækkende sygdomstilstande.

- Patienter med kronisk nyreinsufficiens, patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut og/eller i hæmodialyse.
- Alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation B eller C) eller ikke-kompenseret levercirrose.
- Hæmoglobinopatii (for eksempel thalassemia, seglcelleanæmi).
- Initiering af peginterferon alfa-2b er kontraindiceret i HCV/HIV patienter med cirrhose og en Child-Pugh score ≥ 6 .

Børn og unge:

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

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

- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatrisk og centralnervesystem (CNS):

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

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser: Hvis behandling med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnostisk og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret. Brug af Ribavirin og interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

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

Vækst og udvikling (børn og unge):

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsterapi, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard interferon/ribavirin er også indikativ for betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i

højdepercentilen i sammenligning med baseline) hos 21 % af børnene, til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år.

Case by case fordel/risiko vurdering hos børn:

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

- Det er vigtigt at betænke at kombinationsterapien inducerede væksthæmning, hvor reversibiliteten er uvis.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdomskarakteristika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ effekt på sygdomsudviklingen (såsom HIV co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af effekten på kønsmodningen.

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

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

Hæmolyse: Et fald i 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 allerede eksisterende 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 anamnesen.

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.

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

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

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 afsnit 4.5).

Thyreoidea supplerende monitorering specifikt for børn og unge: Omtrent 12 % til 21 % af børn behandlet med ribavirin og interferon alfa-2b (pegylet og ikke pegylet) udviklede en stigning af thyreoideastimulerende hormon (TSH). Omtrent 4 % havde et forbigående fald under den nedre normalgrænse. Inden initiering af interferon alfa-2b-behandling, skal TSH-niveauet evalueres og mulige thyreoideaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt, skal behandles med konventionel behandling. Interferon alfa-2b-behandling (pegylet og ikke pegylet) kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet ved medicinsk behandling. Thyreoideadysfunktion under behandling med ribavirin og interferon alfa-2b og under behandling med ribavirin og peginterferon alfa-2b har været observeret. Hvis thyreoideaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyreoideastatus evalueres og behandles klinisk passende. Børn og unge patienter bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyreoideadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/HIV:

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose:

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

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

Hepatisk dekompenisering hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion med fremskreden cirrose: Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion og fremskreden cirrose, som modtager højaktiv antiretroviral behandling (HAART), kan have en øget risiko for leverdekomensation og død. Tillæg af behandling med alfa-interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen hos denne patientundergruppe. Andre baseline-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for leverdekomensation, omfatter behandling med didanosin og forhøjede bilirubinserumkoncentrationer.

Co-inficerede patienter, der modtager både antiretroviral (ARV) og antihepatisk behandling, bør monitoreres tæt. Deres Child-Pugh-score bør vurderes under behandling. Patienter som udvikler leverdekomensation, bør have deres antihepatiske behandling seponeret øjeblikkeligt, og ARV-behandlingen skal revurderes.

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

Patienter, der samtidig er inficeret med HCV/HIV og som modtager peginterferon alfa-2b/ribavirin behandling og HAART, kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske unormaliteter (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med HCV-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/ μ l. Der er derfor grund til at udvise forsigtighed i behandlingen af patienter med lave CD4-tællinger.

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Resultater af *in vitro*-undersøgelser med både humane og rotte-levermikrosompræparater viste ingen cytokrom P450-enzymmediert metabolisme af ribavirin. Ribavirin hæmmer ikke cytokrom P450-enzymmer. Der er ingen tegn fra toksicitetsundersøgelser på, at ribavirin inducerer leverenzymmer. Der er således minimal mulighed for P450-enzymbaserede interaktioner.

Ribavirin kan muligvis påvirke azathioprins metabolisme ved at have en inhibitorisk virkning på inosin-monofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-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.

Interferon alfa-2b: Der sås 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-t} 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 phosphoryerede 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 BioPartners 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-holdig AR-behandling, kan være i risiko for respondere dårligere på pegyleret interferon/ribavirin-behandling. Der bør udvises forsigtighed, når de 2 lægemidler administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Anvendelsen af Ribavirin BioPartners er kontraindiceret under graviditet.

Prækliniske data:

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

Kvindelige 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 rutinegraviditetsundersøgelser 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.

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 og 5.3). Ribavirin ophobes intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. Det er uvist, om ribavirin optaget i sædvæske vil udøve de potentielle teratogene eller genotoksiske virkninger på det humane

embryo/foster. Selvom resultater fra omkring 300 prospektivt fulgte graviditeter med paternel 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 kontraktion under behandling med Ribavirin og i syv måneder efter behandling. Mænd, hvis partnere er gravide, skal underrettes om at anvende kondom for at mindske overførsel af ribavirin til partneren.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Voksne patienter:

Sikkerheden ved ribavirin 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 interferonbehandling, eller som behandles i en kortere periode, har sandsynligvis en bedre sikkerhedsprofil end den nedenfor beskrevne.

Tabel 4 viser de bivirkninger, som er set i kliniske undersøgelser på voksne naive patienter behandlet i 1 år, såvel som de bivirkninger, som er set efter markedsføring. Et givet antal bivirkninger, som normalt er tilskrevet interferonbehandling, men som har været rapporteret i sammenhæng med hepatitis C-behandling (i kombination med ribavirin) er også anført i **Tabel 4**. Desuden refererer SPC'et 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.

| Tabel 4 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Ribavirin med pegyleret interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b | |
|---|---|
| Systemorganklasse | Bivirkninger |
| Infektioner og parasitære sygdomme | |
| Meget almindelig: | Virusinfektion, pharyngitis |
| Almindelig: | Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, luftvejsinfektion, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, urinvejsinfektion |
| Ikke almindelig: | Infektion på injektionsstedet, nedre luftvejsinfektion |
| Sjælden: | Lungebetændelse* |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | |
| Almindelig: | Uspecificerede svulster |
| Blod og lymfesystem | |
| Meget almindelig: | Anæmi, neutropeni |

| | |
|--------------------------------|---|
| Almindelig: | Hæmolytisk anæmi, leukopeni, thrombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni |
| Meget sjælden: | Aplastik anæmi* |
| Ikke kendt: | Pure red cell-aplasi, idiopatisk thrombocytopenisk purpura, thrombotisk thrombocytopenisk purpura |
| Immunsystemet | |
| Ikke almindelig: | Overfølsomhed over for lægemidlet |
| Sjælden: | Sarcoidosis*, reumatoid artrit (nyopstået eller forværret) |
| Ikke kendt: | Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria, angioødem, forsnævring af bronkierne, anafylaksi |
| Det endokrine system | |
| Almindelig: | Hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme |
| Sjælden: | Diabetes |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Anoreksi |
| Almindelig: | Hyperglykæmi, hyperuricæmi, hypokalcæmi, dehydrering, øget appetit |
| Ikke almindelig: | Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi* |
| Psykiske forstyrrelser | |
| Meget almindelig: | Depression, søvnløshed, angst, emotionel labilitet, søvnløshed |
| Almindelig: | Selv mordstanker, psykose, aggressiv opførsel, forvirring, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, abnorme drømme, gråd |
| Ikke almindelig: | Selv mordforsøg, panik anfald, hallucinationer |
| Sjælden: | Bipolar lidelse* |
| Meget sjælden: | Selv mord* |
| Ikke kendt: | Drabstanker*, mani, ændring i mental status |
| Nervesystemet | |
| Meget almindelig: | Hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, nedsat koncentration |
| Almindelig: | Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, paræstesi, dysfoni, tab af smagssans, hypoæstesi, hyperæstesi, hypertoni, døsigthed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser |
| Ikke almindelig: | Neuropati, perifer neuropati |
| Sjælden: | Kramper* |
| Meget sjælden: | Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskæmi*, encefalopati*, polyneuropati* |
| Ikke kendt: | Ansigtsslammelse, mononeuropati |
| Øjne | |
| 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-ekksudater* |

| | |
|--|--|
| Øre og labyrint | |
| Almindelig: | Vertigo, nedsat/tab hørelse, tinnitus, øresmerter |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Hjertebanken, takykardi |
| Ikke almindelig: | Myokardieinfarkt |
| Sjælden: | Kardiomyopati*, arytmi* |
| Meget sjælden: | Iskæmisk hjertesygdom* |
| Ikke kendt: | Perikardial effusion*, perikarditis* |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Hypotension, hypertension, synkope, rødme |
| Sjælden: | Vasculitis |
| Meget sjælden: | Perifer iskæmi* |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Meget almindelig: | Dyspnø, hoste |
| Almindelig: | Næseblod, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, næsetæthed, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeal smerter, tør hoste |
| Meget sjælden: | Lungeinfiltration*, pneumoni*, interstitial pneumonitis* |
| Mave-tarmkanalen | |
| Meget almindelig: | Diarre, opkastning, kvalme, abdominal smerte |
| Almindelig: | Ulcerøs stomatitis, stomatitis, mundsår, colitis, smerte i højre øvre kvadrant, dyspepsi, gastro-øsofageal refluks*, glossitis, cheilitis, abdominal udspiling, tandkødsblødning, tandkødsbetændelse, løse afføringer, tandlidelse, forstoppelse, flatulens |
| Ikke almindelig: | Pancreatitis, mundsmerter |
| Sjælden: | Iskæmisk colitis |
| Meget sjælden: | Colitis ulcerosa* |
| Ikke kendt: | Rodbetændelse, tandlidelse |
| Lever og galdeveje | |
| Almindelig: | Leverforstørrelse, gulsot, hyperbilirubinæmi* |
| Meget sjælden: | Hepatoksicitet (herunder dødelig)* |
| Hud og subkutane væv | |
| Meget almindelig: | Alopeci, pruritus, tør hud, udslæt |
| Almindelig: | Psoriasis, forværret psoriasis, eksem, lysoverfølsomhedsreaktion, maculopapuløst udslæt, erythematøst udslæt, nattesved, hyperhidrosis, dermatitis, akne, furunkel, erythem, urticaria, hudlidelse, blå mærker, øget svedtendens, unormal hårstruktur, neglelidelse* |
| Sjælden: | Kutan sarkoidose |
| Meget sjælden: | Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Meget almindelig: | Arthralgi, myalgi, muskuloskeletal smerte |
| Almindelig: | Arthritis, rygsmerter, muskelspæsm, ekstremitetssmerter |
| Ikke almindelig: | Knogle smerter, muskelsvaghed |
| Sjælden: | Rhabdomyolyse*, myositis* |

| | |
|--|--|
| Nyrer og urinveje | |
| Almindelig: | Øget vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin |
| Sjælden: | Nyresvigt, nyreinsufficiens* |
| Meget sjælden: | Nefrotisk syndrom* |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | <u>Kvinder:</u> Amenorrhea, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, dysmenorrhea, brystsmerte, ovarielidelse, vaginallidelse. <u>Mænd:</u> Impotens, prostatitis, erektil dysfunktion, Seksuel dysfunktion (ikke specificeret)* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Meget almindelig: | Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, rigor, pyreksi, influenzalignende sygdom, astheni, irritabilitet |
| Almindelig: | Brystmerter, ubehag i brystet, perifere ødemer, utilpashed, smerte på injektionsstedet, unormal fornemmelse, tørst |
| Ikke almindelig: | Ansigtsodem |
| Sjælden: | Nekrose på injektionsstedet* |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Vægtfald |
| Almindelig: | Hjertemislyd |

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

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 bilirubinverdier 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 baseliniveau fire uger efter afsluttet behandling. Blandt disse patienter med forhøjede urinsyreværdier udviklede meget få patienter behandlet med kombinationen klinisk urinsyregigt, men ingen af dem krævede behandlingsjustering eller afbrydelse fra de kliniske undersøgelser.

Samtidig infektion med HCV/HIV:

For patienter med samtidig HCV/HIV-infektion, der modtog 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 %), pådraget lipodystrofi (13 %), nedsat CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), øget gammaglutamyltransferase (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 modtog ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b sammenlignet med patienter, der modtog ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I undersøgelse 1 (se pkt. 5.1) blev fald i niveau af absolut neutrofiltælling under 500 celler/mm^3 observeret hos 4 % (8/194) af patienterne, og fald i blodplader under $50.000/\text{mm}^3$ blev observeret hos 4 % (8/194) af de patienter, der modtog ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b. Anæmi (hæmoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) blev rapporteret i 12 % (23/194) af patienterne, der blev behandlet med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Fald i CD4-lymfocytter:

Behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b blev associeret med fald i absolut CD4+ celletælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+ celleprocenten. Faldet i CD4+ celletællinger var 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+ celletællinger $< 200/\mu\text{l}$ (se pkt. 4.4).

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

Børn og unge:

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 dosis ændring nødvendig hos 25 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. I kombination behandling i op til 48 uger med pegyleret interferon alfa-2b og ribavirin, væksthæmning er observeret, reversibiliteten er uvis (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 gennemsnitlig reduktion fra 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). Baseret på foreløbige data fra en langsigtet opfølgning del af dette studie, 22 % (16/74) af børnene havde en > 15 procentreduktion i højdepercentil, hvoraf 3 (4 %) børn havde en > 30 procentreduktion selvom de ikke havde været i behandling i mere end 1 år. Især fald i middeltophøjde percentil på 1. år langsigtet opfølgning var mest fremtrædende i før pubertal børn (se pkt. 4.4)

I denne undersøgelse var den mest udbredte bivirkning i alle forsøgspersonerne feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og injektionssted -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 levothyroxin behandling for hypothyroidisme / forhøjede TSH.

Kombinationsterapi med interferon alfa-2b

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år, behandlet i kombination med interferon alfa-2b og ribavirin afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling. Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden, havde børnene en gennemsnitlig højde af 44. percentil, der lå under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige baseline-højde (48. percentil). Tyve (21 %) af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i deres højdepercentil, 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). Under kombinationsbehandlingen i op til 48 uger med interferon alfa-2b og ribavirin, blev væksthæmning observeret; reversibiliteten er uvis. Reduktion i middelhøjdepercentil fra baseline til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

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

Rapporterede bivirkninger i **Tabel 5** er baseret på erfaring fra to multicenter kliniske undersøgelser med børn og unge i behandling med ribavirin 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.

| Tabel 5 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af ribavirin i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge | |
|--|--|
| Systemorganklasse | Bivirkninger |
| Infektioner og parasitære sygdomme | |
| Meget almindelig: | Virusinfektion, pharyngitis |
| Almindelig: | Svampeinfektion, bakterieinfektion, pulmonær infektion, nasopharyngitis, streptokok betændelse i svelget, otitis media, sinusitis, tandbylder, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis |
| Ikke almindelig: | Lungebetændelse, ascaris, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | |
| Almindelig: | Uspecificerede svulster |
| Blod og lymfesystem | |
| Meget almindelig: | Anæmi, neutropeni |
| Almindelig: | Thrombocytopeni, lymfadenopati |
| Det endokrine system | |
| Meget almindelig: | Hypothyreoidisme |
| Almindelig: | Hyperthyreoidisme, virilisering |

| | |
|--|---|
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig: | Anoreksi, øget appetit, nedsat appetit |
| Almindelig: | Hypertriglyceridæmi, hyperuricæmi |
| Psykiske forstyrrelser | |
| Meget almindelig: | Depression, søvnløshed, emotionel labilitet |
| Almindelig: | Selvmodstanker, aggression, forvirring, påvirke ansvarlighed, unormal opførsel, uro, søvngænger, angst, humør ændring, rastløshed, nervøsitet, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, apati |
| Ikke almindelig: | Abnorm opførsel, nedtrykt humør, følelsesmæssig forstyrrelse, frygt, mareridt |
| Nervesystemet | |
| Meget almindelig: | Hovedpine, svimmelhed |
| Almindelig: | Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, nedsat koncentration, sømholens, opmærksomheds forstyrrelser, dårlig søvn kvalitet |
| Ikke almindelig: | Neuralgia, sløvhed, psykomotorisk hyperaktivitet |
| Øjne | |
| Almindelig: | Konjunktivitis, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse |
| Ikke almindelig: | Blødning i øjets bindehinde, øjen kløe, ceratitis, sløret syn, lysoverfølsomhed |
| Øre og labyrint | |
| Almindelig: | Svimmelhed |
| Hjerte | |
| Almindelig: | Takykardi, hjertebanken |
| Vaskulære sygdomme | |
| Almindelig: | Bleghed, rødme |
| Ikke almindelig: | Hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Almindelig: | Dyspnø, tachypnoea, næseblod, hoste, næsetæthed, næseirritation, næseflåd, nysen, pharyngealis smerte |
| Ikke almindelig: | Hiven efter vejret, nasal ubehag |
| Mave-tarmkanalen | |
| Meget almindelig: | Abdominal smerte, øvre abdominal smerte, opkastning, diarré, kvalme |
| Almindelig: | Mundsår, ulcerøs stomatitis, stomatitis, aphthae stomatitis, dyspepsi, cheilitis, glossitis, gastroøsofageal reflux, rektal lidelse, gastrointestinal lidelse, forstoppelse, løse afføringer, tandpine, tandlidelse, mave ubehag, oral smerte |
| Ikke almindelig: | Tandkødsbetændelse |
| Lever og galdeveje | |
| Almindelig: | Unormal leverfunktion |
| Ikke almindelig: | Hepatomegali |
| Hud og subkutane væv | |
| Meget almindelig: | Alopeci, udslæt |

| | |
|--|--|
| Almindelig: | Pruritus, lysoverfølsomhedsreaktion, maculopapuløst udslæt, eksem, hyperhidrosis, akne, hudlidelse, neglelidelse, hudmisfarvning, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker |
| Ikke almindelig: | Pigmenterings forstyrrelse, atopisk dermatitis, hud eksfoliation |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Meget almindelig: | Arthralgi, myalgi, muskuloskeletal smerte |
| Almindelig: | Smerte i ekstremiteterne, rygsmerte, muskelsammentrækninger |
| Nyrer og urinveje | |
| Almindelig: | Ufrivillig vandladning, ændret vandladningsfrekvens, urininkontinens, proteinuri |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Almindelig: | <u>Kvinder</u> : Amenorrhea, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, vaginallidelse, <u>Mænd</u> : testikulær smerte |
| Ikke almindelig: | <u>Kvinder</u> : dysmenoré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Meget almindelig: | Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, træthed, rigor, pyreksi, influenzalignende sygdom, asteni, utilpashed, irritabilitet |
| Almindelig: | Brystmerter, ødem, smerter, pruritus på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, tørhed på injektionsstedet, kold følelse |
| Ikke almindelig: | Bryst ubehag, ansigtssmerte, injektionssteds induration |
| Undersøgelser | |
| Meget almindelig: | Nedsat voksehastighed (højde- og/eller vægtfald i forhold til alder) |
| Almindelig: | Øget blod thyroïd stimulerende hormon, øget thyroglobulin |
| Ikke almindelig | Positiv anti-thyroid antistof |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | |
| Almindelig: | Hudrifter |
| Ikke almindelig: | Kontusion |

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

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) og 39 MIU interferon alfa-2b (13 subkutane injektioner med 3 MIU hver) anvendt på en dag af en patient i forsøg på selvmord. Patienten blev observeret i to dage på skadestue, og i denne periode blev der ikke noteret nogen bivirkning fra overdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale stoffer, nukleosider og nukleotider eksklusive reverse transcriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB04.

Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro*-aktivitet mod nogle RNA- og DNA-virus. Mekanismen ved hvilken ribavirin i kombination med interferon alfa-2b 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.

Ribavirin kliniske undersøgelser hos voksne

Anvendelsen af ribavirin i kombinationsbehandling med interferon alfa-2b blev vurderet i en række kliniske undersøgelser. Mulige patienter til disse undersøgelser havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCVRNA-polymerasekædereaktionstest (PCR) (> 30 IU/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.

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

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge) (n = 511).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge i en måned efterfulgt af 0,5 mikrogram/kg/uge i 11 måneder) (n = 514).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIU 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 baselinevirusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsrater. Responsrater i denne undersøgelse blev imidlertid vist også at være afhængige af dosis af ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de patienter, som fik > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dosis til en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusmængde, var responsrater signifikant højere end for de patienter, der fik ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (**Tabel 6**), mens responsrater for patienter, der fik > 13,2 mg/kg ribavirin, var endnu højere.

| Tabel 6 Vedvarende responsrater med Ribavirin + peginterferon alfa-2b (efter ribavirin-dosis [mg/kg], genotype og virusmængde) | | | | |
|---|-------------------------|---------|---------|-----|
| HCV Genotype | Ribavirin-dosis (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |

| | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Alle genotyper | Alle | 54 % | 47 % | 47 % |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| Genotype 1 | Alle | 42 % | 34 % | 33 % |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml | Alle | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Genotype 1 > 600.000 IE/ml | Alle | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| Genotype 2/3 | Alle | 82 % | 80 % | 79 % |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

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

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

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

Samtidig infektion med HCV/HIV

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af HCV og HIV. Respons på behandlingen i begge af disse undersøgelser er vist i **Tabel 7**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret, multicenterundersøgelse, der omfattede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med HIV. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) eller ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 MIU TIW) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret, enkelt centerundersøgelse, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med HIV. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) eller ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus interferon alfa-2b (3 MIU TIW). 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 IU/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgingsperiode.

| Tabel 7 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig infektion af HCV/HIV | | | | | | |
|--|--|---|----------------------|--|---|----------------------|
| | Undersøgelse 1¹ | | | Undersøgelse 2² | | |
| | Ribavirin (800 mg/dag)+peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) | Ribavirin (800 mg/dag)+interferon alfa-2b (3 MIU TIW) | p-værdi ^a | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d +peginterferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d +interferon alfa-2b (3 MIU TIW) | p-værdi ^b |
| Alle | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0,007 |
| Genotype 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0,88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

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

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

¹ Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

Histologisk respons

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

Steatose var signifikant forbedret hos patienter, der var inficeret med HCV Genotype 3.

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

To store undersøgelser med langtidsopfølgning inkluderede 1.071 patienter og 567 patienter efter behandling i tidligere undersøgelser med henholdsvis non-pegylet interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) og pegylet 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 tolv ud af 492 vedvarende respondenter og 3 ud af 366 vedvarende respondenter fik tilbagefald i undersøgelsen.

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 den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatiske tilfælde hos patienter med cirrhosis (inklusive hepatocarcinoma).

Ribavirin i kliniske undersøgelser hos børn og unge:

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 assay) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik ribavirin 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gange om ugen i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg 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 8**.

| Tabel 8 | Vedvarende virologisk respons: Tidligere ubehandlede børn og unge |
|-------------------------------------|---|
| | Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gange om ugen |
| Samlet respons ^a (n=118) | 54 (46 %)* |

| | |
|-----------------------|------------|
| Genotype 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Genotype 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

*Antal (%) patienter

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

Langtidsdata - Børn og unge

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ribavirin absorberes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis (gennemsnitlig $T_{max} = 1,5$ 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 $AUC_{0-\infty}$ efter enkelte doser på 200-1.200 mg ribavirin. Fordelingsvolumen er cirka 5.000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Det er vist for ribavirin, at det kan give høj farmakokinetisk inter- og intrapersonvariabilitet efter enkelte orale doser (intrapersonvariabilitet på cirka 30 % for både AUC og C_{max}), hvilket kan skyldes stor first pass-metabolisme og overførsel inden for og uden for blodfordelingsrummet.

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.

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.

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 afspejler 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_{0-24} 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: Enkeltdosis ribavirin farmakokinetik var ændret (øget AUC_{0-24} og C_{max}) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Dette synes at være forårsaget af en reduktion af målelig clearance hos disse patienter. Ribavirinkoncentrationerne er praktisk taget uforandrede ved hæmodialyse.

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

Ældre patienter (i alderen ≥ 65 år): Specifikke 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.

Populationsfarmakokinetisk analyse 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.

Børn og unge:

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 **Tablet 9**. Farmakokinetikken for ribavirin og interferon alfa-2b (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

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

* AUC_{0-12} (ng.time/ml) for Ribavirin; AUC_{0-24} (IU.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, gane, 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.

I 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 restitutionperioden var tibiale og femorale forandringer minimale, selvom de generelt var statistisk signifikante sammenlignet med kontrolgruppen hos hanner ved alle doseringsniveauer og hos hunner, der fik de to højeste doser sammenlignet med kontrolgruppen. Der blev ikke observeret histopatologiske effekter på knogler. Der blev ikke observeret ribavirin-effekter på neuroadfærd eller reproduktiv udvikling. Opnåede plasmakoncentrationer hos rotteunger var under humane plasmakoncentrationer ved den terapeutiske dosis.

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

I 3 og 6 måneders undersøgelser på mus for at undersøge Ribavirin-induceret testis- og sædcellepåvirkninger, forekom abnormaliteter i sædceller ved doser på 15 mg/kg og derover. Disse doser til dyr giver systemiske eksponeringer et godt stykke under dem, der opnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Efter behandlingsophør forekom praktisk taget fuldstændig bedring fra ribavirininduceret 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 carcinogenicitetsundersøgelser på gnavere 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 carcinogenicitetsundersøgelse 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 carcinogenicitet af ribavirin hos mennesker, er usandsynlig.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

De filmovertrukne tabletter indeholder:

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K 25

Crospovidon

Silica, kolloid

Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ribavirin BioPartners filmovertrukne tabletter er pakket i blisterpakninger, som består af polyvinylklorid (PVC)/polyvinylidenklorid (PVdC) og aluminiumfolie.

Pakninger á 84, 112, 140 og 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

| | |
|-----------------|------------------------------|
| EU/1/10/626/001 | 84 filmovertrukne tabletter |
| EU/1/10/626/002 | 112 filmovertrukne tabletter |
| EU/1/10/626/003 | 140 filmovertrukne tabletter |
| EU/1/10/626/004 | 168 filmovertrukne tabletter |

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. april 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

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

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (version 5 dateret 27. april 2009, Modul 1.8.2), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Ikke relevant. Ansøgningen er baseret på et referencelægemiddel, for hvilket der ikke er blevet identificeret nogen sikkerhedsanliggender, der kræver yderligere risikominimeringsaktiviteter.

PSURs

Den fastsatte plan for indsendelse af PSUR skal følge den fastsatte plan for indsendelse af PSUR for referenceproduktet.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Medicinal product no longer authorised

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmovertrukne tabletter

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Ribavirin BioPartners tablet indeholder 200 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter
140 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/626/001 (84 filmovertrukne tabletter)
EU/1/10/626/002 (112 filmovertrukne tabletter)
EU/1/10/626/003 (140 filmovertrukne tabletter)
EU/1/10/626/004 (168 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ribavirin BioPartners

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blisterfolie

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biopartners GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Medicinal product no longer authorised

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmovertrukne tabletter ribavirin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Ribavirin BioPartners indeholder det aktive stof ribavirin. Ribavirin BioPartners stopper mangfoldiggørelsen af mange former for virus, heriblandt hepatitis C virus. Ribavirin BioPartners må ikke tages uden interferon alfa-2b, det vil sige, at Ribavirin BioPartners ikke må tages alene.

Tidligere ubehandlede patienter:

Kombination af Ribavirin BioPartners med interferon alfa-2b er anvendt til at behandle patienter i alderen 3 år og ældre, som har kronisk hepatitis C (HCV) infektion. Til børn og unge, der vejer mindre end 47 kg, er en opløsning tilgængelig.

Tidligere behandlede voksne patienter:

Kombinationen af Ribavirin BioPartners med interferon alfa-2b anvendes til at behandle voksne patienter med kronisk hepatitis C, som tidligere har responderet på behandling med et alfa interferon alene, men hvor sygdommen er vendt tilbage.

Der er ingen oplysninger om sikkerhed eller effekt ved anvendelse af ribavirin med andre former for interferon (dvs. ikke alfa-2b).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners anbefales ikke til patienter under 3 år.

Brug ikke Ribavirin BioPartners

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

- er overfølsom (allergisk) over for ribavirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ribavirin BioPartners (se pkt. 6, yderligere oplysninger).
- er gravid eller planlægger at blive gravid (se afsnittet "Graviditet og amning").
- har nogle alvorlige medicinske tilstande, som gør dig meget svag, herunder alvorlig nyresygdom.
- ammer.
- har haft nogle tidligere alvorlige problemer med hjertet, eller har haft nogle problemer med hjertet inden for de sidste 6 måneder.
- har haft alvorlige leversygdomme, som ikke har relation til hepatitis C.

- har lidt af nogle former for blodsygdomme, for eksempel blodmangel (lavt blodtal), talassæmi eller seglcelleanæmi.
- tidligere har lidt af autoimmun sygdom eller lider af autoimmun hepatitis, eller tager anden medicin, der undertrykker dit immunsystem (som beskytter dig mod infektion og visse sygdomme)

Børn og unge må ikke få kombinationsbehandling med Ribavirin BioPartners og alfa interferon, når der er eller har været nervøse eller psykiske problemer, såsom alvorlig depression, tanker om selvmord eller har forsøgt at begå selvmord.

Du bør fortælle det til lægen, hvis du tidligere har lidt af en anden alvorlig sygdom.

Bemærk: Læs afsnittet "Brug ikke" i Indlægssedlen for interferon alfa-2b, før du begynder kombinationsbehandling med Ribavirin BioPartners.

Vær ekstra forsigtig med at tage Ribavirin BioPartners

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

Børn og unge, der vejer mindre end 47 kg

Brugen af Ribavirin BioPartners tabletter anbefales ikke.

Du bør **fortælle din læge**, hvis du eller dit barn, som du har ansvar for:

- er en voksen, som har eller har haft alvorlige **nervøs eller psykisk lidelse**, forvirring, bevidstløshed, eller har haft **selvmordstanker** eller har **forsøgt selvmord**, eller tidligere har haft et misbrug (eksempelvis af alkohol eller stoffer)
- har haft en **depression** eller udvikler symptomer forbundet med depression (dvs. følelse af tristhed, modløshed eller andet) under behandling med Ribavirin.
- 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 alvorlig **hjertelidelse** eller har en hjertesygdom.
- er ældre end 65 år, eller hvis du har problemer med dine **nyrer**.
- har eller har haft en **alvorlig sygdom**.
- har sygdom i **skjoldbruskkirtlen**.

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

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

Bemærk: Læs afsnittet "Vær ekstra forsigtig" i Indlægssedlen for interferon alfa-2b, før du begynder kombinationsbehandlingen.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du eller det barn du har ansvar for:

- bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.
- får azathioprin i kombination med ribavirin og pegyleret alfa-interferon og dermed har en øget risiko for at udvikle alvorlige blodsygdomme.
- er inficeret både med **humant immundefektvirus** (HIV-positiv) og hepatitis C virus (HCV) og bliver behandlet med et anti-HIV-lægemiddel(ler) - [nukleosid revers transkriptasehæmmer (**NRTI**) og/eller højaktiv anti-retroviral behandling (**HAART**)]:
 - Ribavirin BioPartners i kombination med alfa interferon og et/flere anti-HIV-lægemiddel(ler) 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 at Ribavirin BioPartners vil ændre den måde, disse lægemidler virker på. Dit blod vil derfor blive undersøgt regelmæssigt for at sikre, at HIV-infektionen ikke bliver værre. Hvis den bliver værre, vil din læge beslutte, om det er nødvendigt at ændre din behandling med Ribavirin BioPartners eller ej. Endvidere kan patienter, der får **zidovudin** med **ribavirin** i kombination med **alfa interferoner** have øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodlegemer). Derfor kan brugen af zidovudin og ribavirin i kombination med alfa interferoner ikke anbefales.
 - På grund af risiko for mælkesyreacidose (en ophobning af mælkesyre i kroppen) og betændelse i bugspytkirtlen kan brugen af **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefales, og brugen af **ribavirin** og **stavudin** skal undgås.
 - Co-inficerede patienter med fremskreden leversygdom, der tager HAART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Tilføjelse af behandling med en alfa interferon alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen i denne patientundergruppe.

Bemærk: Læs afsnittet ”Brug af anden medicin” i Indlægssedlen for interferon alfa-2b, for du begynder kombinationsbehandlingen.

Brug af Ribavirin BioPartners sammen med mad og drikke

Ribavirin BioPartners skal tages til et måltid.

Graviditet og amning

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

Både kvindelige og mandlige patienter skal tage **særlige forholdsregler** under deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen risiko for at en graviditet kan forekomme:

- **Piger eller kvinder** i den fødedygtige alder:
Du skal have en negativ graviditetstest før behandlingen, hver måned i løbet af behandlingen, og i 4 måneder, efter behandlingen er stoppet. Dette bør diskuteres med din læge.
- **Mænd:**
Hav ikke samleje med en gravid kvinde, med mindre du **anvender et kondom**. Dette vil reducere risikoen for at ribavirin efterlades i kvindens krop.
Hvis din kvindelige partner ikke er gravid på nuværende tidspunkt, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 7 måneder, efter behandlingen er stoppet.
Du elledin kvindelige partner skal anvende en effektiv præventionsmetode i løbet af den tid du tager Ribavirin BioPartners, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Dette bør diskuteres med din læge (se afsnittet "Brug ikke Ribavirin BioPartners").

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ribavirin BioPartners påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner, men interferon alfa-2b kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Derfor, kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt, søvngig eller desorienteret af denne behandling.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Generel information omkring brugen af Ribavirin BioPartners:

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

Brug altid Ribavirin BioPartners nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lad være med at bruge mere end den anbefalede dosis, og tag medicinen i hele den ordinerede periode. Din læge har bestemt den korrekte dosis af Ribavirin BioPartners på basis af din eller barnets vægt.

Standard blodundersøgelser vil blive taget for at tjekke dit blod samt nyre- og leverfunktion.

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

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

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

| Ribavirin BioPartners filmovertrukne tabletter til oral brug – dosis baseret på kropsvægt | | |
|---|---|---|
| Hvis den voksne vejer (kg) | Normal daglig Ribavirin BioPartners dosis | Antal af 200 mg tabletter |
| < 65 | 800 mg | 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen |
| 65 – 80 | 1.000 mg | 2 tabletter om morgenen og 3 tabletter om aftenen |
| 81 - 105 | 1.200 mg | 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om aftenen |
| > 105 | 1.400 mg | 3 tabletter om morgenen og 4 tabletter om aftenen |
| Hvis barnet/den unge vejer (kg) | Normal daglig Ribavirin BioPartners dosis | Antal af 200 mg tabletter |
| 47 – 49 | 600 mg | 1 tablet om morgenen og 2 tabletter om aftenen |
| 50 – 65 | 800 mg | 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen |
| > 65 | <i>se voksen dosis og tilsvarende antal af filmovertrukne tabletter</i> | |

Tag den ordinerede dosis gennem munden med vand og sammen med mad. Tyg ikke de filmovertrukne tabletter. Til børn og unge, som ikke kan sluge en filmovertrukket tablet, findes en oral opløsning af ribavirin.

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

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

Hvis du har taget for meget Ribavirin BioPartners

Fortæl det til din læge eller dit apotek så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at tage Ribavirin BioPartners

Hvis du selv administrerer din behandling, eller hvis du er omsorgsperson for et barn, der får ribavirin BioPartners i kombination med interferon alfa-2b, så 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.

4. BIVIRKNINGER

Læs afsnittet "Bivirkninger" i Indlægssedlen for interferon alfa-2b.

Ribavirin BioPartners, der er anvendt i kombination med et alfa-interferonprodukt, kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du bør omgående kontakte lægen, hvis nogle af de følgende bivirkninger forekommer under behandling med Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b,

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

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

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

Vækst og udvikling (børn og unge):

I løbet af det ene år i behandling med Ribavirin BioPartners i kombination med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, voksede nogle børn og unge ikke eller tog ikke den vægt på som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 1-5 år efter behandlingen.

Kontakt din læge omgående, hvis nogle af de følgende bivirkninger opstår under behandling med Ribavirin BioPartners i kombination med et alfa-interferonprodukt:

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

- kraftigt hududslæt eller rødme.

Hyppigheden af mulige bivirkninger er defineret ved hjælp af den følgende konvention:

| | |
|-------------------------|---|
| Meget almindelig | (påvirker flere end 1 af 10 brugere) |
| Almindelig | (påvirker 1 til 10 af 100 brugere) |
| Ikke almindelig | (påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere) |
| Sjælden | (påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere) |
| Ikke kendt | (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |

De følgende bivirkninger er blevet rapporteret med kombinationen af ribavirin og et alfa-interferonprodukt **hos voksne**:

Meget almindelige rapporterede bivirkninger:

- 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 nedtrykthed eller irritabilitet, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem,
- hoste, mundtørhed, pharyngitis (ondt i halsen),
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, kvalme, kulderystelser, virusinfektion, opkastning, svaghed,
- appetitløshed, vægttab, mavesmerter,
- tør hud, irritation, smerter eller rødme på injektionsstedet, hårtab, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindeligt rapporterede bivirkninger:

- 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), reduktion af skjoldbruskkirtlens aktivitet (som kan få dig til at føle dig træt, deprimeret, forøge din følsomhed over for kulde og andre symptomer), forhøjet sukker eller urinsyre (som ved urinsur gig) 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, forkølelessår (herpes simplex), ændring af smagsløg, tab af smagsløg, blødende gummer eller sår i munden, brændende fornemmelse på tungen, øm tunge, betændte gummer, tandproblem, migræne, luftvejsinfektioner, bihulebetændelse, næseblod, hoste uden slim, hurtig eller besværlig vejrtrækning, tilstoppet eller løbende næse, tørst, tandlidelse,
- hjertemislyd (unormal lyd af hjerteslag), brystmerter 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, tarmgas (flatulens), øget appetit, irriteret tyktarm, irritation i prostatakirtlen, gulsot (gul hud), smerte på højre side af dine ribben, forstørret lever, maveonde, hyppig trang til at urinere, udskillelse af mere urin end normalt, urinvejsinfektion, unormal urin,
- svær, uregelmæssig eller ingen menstruation, unormalt kraftig og langvarig menstruation, smertefuld menstruation, sygdom i æggeleder eller vagina, smerter i bryster, erektilproblemer,
- unormal hårstruktur, akne, gig, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud, muligvis med sivende læsioner), nældefeber, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, neglelidelse, muskelspasmer, følelseløshed eller prikkende fornemmelse, smerte i lemmerne,

smerte ved injektionsstedet, ledsmerter, rystende hænder, psoriasis, oppustede eller opsvulmede hænder og ankler, lysfølsomhed, udslæt med hævede plettede læsioner, rødme i huden eller hudlidelse, hævet ansigt, opsvulmede kirtler (opsvulmede lymfeknuder), ømme muskler, tumor (ikke specificeret), usikker gang, vandhæmning.

Ikke almindelige rapporterede bivirkninger:

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

Sjældent rapporterede bivirkninger:

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

Meget sjældent rapporterede bivirkninger:

- selvmord.

Ikke kendte bivirkninger:

- 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].

De følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos børn og unge, som tager ribavirin og interferon alfa-2b:

Meget almindeligt rapporterede bivirkninger:

- reduktion i antallet af røde blodlegemer (der kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), nedsat antal neutrofiler (der gør barnet mere modtagelig for forskellige infektioner),
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens aktivitet (som kan få dig til at føle dig træt, deprimeret, forøge din følsomhed over for kulde og 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, vægttab, nedsat vækstrate (højde og vægt), smerte på højre side af dine ribben, pharyngitis (ondt i halsen), kulderystelser, mavesmerter, opkastning,
- tør hud, hårtab, irritation, smerte eller rødme på injektionsstedet, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindeligt rapporterede bivirkninger:

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (som kan resultere i at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger),
- forhøjet triglycerid i blodet, forhøjet urinsyre i blodet (som ved urinsur gig), forhøjelse af skjoldbruskkirtlens aktivitet (som kan forårsage nervøsitet, varmeintolerans og overdreven svedtendens, vægttab, palpitation, tremor),
- agitation, vrede, aggressiv opførsel, adfærdsforstyrrelse, koncentrationsbesvær, følelsesmæssig ustabilitet, besvimelse, følelse af angst eller nervøsitet, følelse af kulde, en følelse af forvirring, følelse af rastløshed, følelse af søvnighed, manglende interesse eller

- opmærksomhed, humør ændringer, smerter, dårlig søvn kvalitet, gå i søvne, selvmordsforsøg, problemer med at sove, usædvanlige drømme, ønske om at skade dig selv,
- bakterielle infektioner, almindelig forkølelse, svampeinfektioner, unormalt syn, tørre eller tårefyldte øjne, øreinfektion, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tab af smagssans, ændringer i din stemme, forkølelsessår, hoste, tandkødsbetændelse, næseblod, næseirritation, mund smerte, pharyngitis (ondt i halsen), hurtig vejrtrækning, luftvejsinfektioner, afskalling af læberne og revner i hjørnerne af munden, åndenød, bihulebetændelse, nysen, sår i munden, ømhed i tungen, stoppet eller rindende næse, ondt i hals, tandpine, tandbyld, tandlidelse, svimmelhed (følelse af at dreje rundt), svaghed,
- brystsmerte, rødmen, palpitationer (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme,
- abnorm leverfunktion,
- sure opstød, rygmerter, sengevædning, forstoppelse, gastro-øsofageal eller rektal lidelse, inkontinens, øget appetit, betændelse af vagina, testikelsmerte, udvikling af mandlige karaktertræk af kroppen,
- akne, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud, i nogle tilfælde med væskende læsioner), øget eller nedsat følsomhed for berøring, øget svedtendens, øgning i muskelbevægelse, ømme muskler, irritation eller kløe på injektionsstedet, smerte i arme og ben, neglelidelse, følelseløshed eller prikkende fornemmelse, bleg hud, udslæt med hævede plettede læsioner, rystende hænder, rødmen af huden eller hudlidelser, mtsfarvning af huden, lysfølsomhed, hudsår, hævelse på grund af væskeophobning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), rysten, tumor (uspecificeret).

Ikke almindelig rapporterede bivirkninger:

- 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 er også blevet rapporteret hos voksne, børn og unge.

Ribavirin BioPartners i kombination med et alfa-interferonprodukt kan også forårsage:

- aplastisk anæmi, ren erythroplasi (en tilstand hvor kroppen stoppede eller reducerede produktionen af røde blodlegemer); dette forårsager alvorlig anæmi, med symptomer som vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi,
- vrangforestilling,
- øvre- og nedre luftvejsinfektion,
- betændelse af bugspytkirtlen,
- alvorligt udslæt, som kan være forbundet med blærer i munden, på næsen, i øjnene og andre mukosale membraner (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blæredannelse og afskalling af det øverste hudlag).

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

- unormale tanker, at man hører og ser ting som ikke er til stede, ændret mental status, desorientering,
- angioødem (opsvulmede hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret), slagtilfælde (cerebrovaskulær hændelse),
- 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 arterier i nethinden, inflammation af den optiske nerve, hævelse af øjet og nethinde-ekksudater (hvid aflejring på nethinden),
- forstørret mave, halsbrand, problemer med tarmbevægelser eller smertefulde tarmbevægelser, akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria (nældefeber), blå mærker, intens smerte i arme og/eller ben, smerter i ben eller lår, indskrænket bevægelsesområde, stivhed, sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved vedvarende feber, vægttab, ømme og hævede led, hudlæsion og hævede kirtler).

Ribavirin BioPartners 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 symptomer.

Hvis du er en **HCV/HIV co-inficeret voksen patient, der får anti-HIV behandling**, kan tilføjelsen af Ribavirin BioPartners og peginterferon alfa-2b forøge din risiko for forværring af leverfunktionen, højaktiv antiretroviral behandling (HAART) og øge risikoen for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af uregelmæssigheder i blodet (reduktion i antallet af røde blodlegemer, som transporterer oxygen, hvide blodlegemer, der bekæmper infektion, og blodstørkningsceller kaldet blodplader) (NRTI).

Hos HCV/HIV co-inficerede patienter, der fik HAART, er følgende andre bivirkninger opstået med kombinationen af ribavirin og peginterferon alfa-2b (ikke listet oven for for bivirkninger hos voksne):

- nedsat appetit,
- rygsmerter,
- nedsat antal CD4-lymfocytter,
- defekt fedtmetabolisme,
- hepatitis,
- smerter i lemmer,
- svamp i mundhulen (trøske),
- forskellige unormale laboratoriemæssige blodparametre.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ribavirin BioPartners efter den udløbsdato, der står på kartonen.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Brug ikke Ribavirin BioPartners uden at rådføre dig med din læge eller på apoteket, hvis du bemærker en ændring i udseendet af tabletterne.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Ribavirin BioPartners indeholder:

Aktivt stof: Ribavirin

En filmovertrukket tablet indeholder 200 mg ribavirin.

Øvrige indholdsstoffer:

- tabletkerne; mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon K25, silica kolloid, magnesiumstearat.
- filmovertræk: hypromellose, macrogol, titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Ribavirin BioPartners er en rund, hvid, filmovertrukket tablet, afrundet på over- og undersiden.

Ribavirin BioPartners fås i forskellige pakningsstørrelser indeholdende 84, 112, 140 eller 168 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Tyskland

Tlf.: +49 (0)7121 948 7756

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

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

Medicinal product no longer authorised