

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine BioPartners 200 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ribavirine BioPartners filmomhulde tablet bevat 200 mg ribavirine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, witte, biconvexe, filmomhulde tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ribavirine BioPartners is geïndiceerd voor de behandeling van een chronische hepatitis C-infectie (HCV-infectie) bij volwassenen, kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten, en mag alleen gebruikt worden als onderdeel van een combinatietherapie met interferon-alfa-2b. Ribavirine mag niet als monotherapie toegepast worden.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van Ribavirine in combinatie met andere vormen van interferon (d.w.z. andere dan alfa-2b).

#### Niet eerder behandelde patiënten

*Volwassen patiënten:* Ribavirine BioPartners is geïndiceerd, in combinatie met interferon-alfa-2b, voor de behandeling van niet eerder behandelde volwassen patiënten met alle types van chronische hepatitis C, met uitzondering van genotype 1, zonder leverdecompensatie, met verhoogd alanine-aminotransferase (ALT)-gehalte, die positief zijn voor viraal hepatitis C-ribonucleïnezuur HCV-RNA (zie rubriek 4.4).

*Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten:* Ribavirine BioPartners is bestemd voor gebruik, in combinatie met interferon-alfa-2b, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met alle types van chronische hepatitis C, met uitzondering van genotype 1, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot de volwassen leeftijd is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren. De reversibiliteit van de remming van de groei is onduidelijk. De beslissing om te behandelen dient van geval per geval genomen te worden (zie rubriek 4.4).

#### Patiënten bij wie een eerdere behandeling faalde

*Volwassen patiënten:* Ribavirine BioPartners is geïndiceerd, in combinatie met interferon-alfa-2b, voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die vroeger hebben gereageerd op monotherapie met interferon-alfa (met normalisatie van het ALT-gehalte aan het einde van de behandeling), maar die vervolgens een recidief doormaakten (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en gevolgd worden door een arts die ervaring heeft in de behandeling van chronische hepatitis C.

Ribavirine BioPartners moet gebruikt worden in combinatie met interferon-alfa-2b.

Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van interferon-alfa-2b voor informatie met betrekking tot dat specifieke product.

### **De dosis die toegediend moet worden**

De dosis Ribavirine BioPartners hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt. Ribavirine BioPartners tabletten moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

### **Volwassen patiënten:**

De dosis Ribavirine BioPartners hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt (**Tabel 1**). Ribavirine BioPartners moet gebruikt worden in combinatie met interferon-alfa-2b (3 miljoen Internationale Eenheden [MIE] driemaal per week). Het voorschrift voor de combinatiebehandeling dat gekozen wordt is gebaseerd op de karakteristieken van de patiënt. De toegediende therapie moet gebaseerd zijn op de verwachte werkzaamheid en veiligheid van de combinatiebehandeling voor iedere patiënt afzonderlijk (zie rubriek 5.1).

Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis Ribavirine BioPartners	Aantal filmomhulde tabletten van 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 - 80	1.000 mg	5 <sup>b</sup>
81 - 105	1.200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1.400 mg	7 <sup>d</sup>

a: 2 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 3 's avonds

c: 3 's ochtends, 3 's avonds

d: 3 's ochtends, 4 's avonds

### **Ribavirine BioPartners filmomhulde tabletten in combinatie met interferon-alfa-2b:**

Op basis van de resultaten van klinische onderzoeken wordt het aangeraden patiënten ten minste zes maanden te behandelen. Tijdens die klinische onderzoeken waarbij patiënten gedurende één jaar werden behandeld, was het onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertoonden na zes maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet), een blijvende virologische respons zouden ontwikkelen (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

#### *Duur van de behandeling – Niet eerder behandelde patiënten*

- **Andere dan genotype 1:** De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten bij patiënten met negatief HCV-RNA na zes maanden behandeling moet gebaseerd zijn op andere prognostische factoren (bv. leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

#### *Duur van de behandeling – Herbehandeling*

- **Genotype 1:** De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van zes maanden (d.w.z. in totaal één jaar) bij patiënten die na zes maanden behandeling een negatieve HCV-RNA hebben vertoond.
- **Andere dan genotype 1:** De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten bij patiënten met negatief HCV-RNA na zes maanden behandeling moet gebaseerd zijn op andere prognostische factoren (bv. leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

**Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten:**

Opmerking: Voor patiënten die < 47 kg wegen of geen tabletten kunnen slikken, is ribavirine drank beschikbaar en moet die worden gebruikt, indien van toepassing.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis Ribavirine BioPartners bepaald op basis van het lichaamsgewicht, en de dosis interferon-alfa-2b op basis van het lichaamsoppervlak.

*Toe te dienen dosis bij combinatietherapie met interferon-alfa-2b:*

In klinische studies die bij deze populatie werden uitgevoerd, werden ribavirine en interferon-alfa-2b toegediend met doses van respectievelijk 15 mg/kg per dag en 3 miljoen Internationale Eenheden (MIE)/m<sup>2</sup> driemaal per week (**Tabel 2**).

Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis Ribavirine BioPartners	Aantal tabletten van 200 mg
47 - 49	600 mg	3 tabletten <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 tabletten <sup>b</sup>
> 65	Zie doseringstabel voor volwassenen ( <b>Tabel 1</b> )	

<sup>a</sup>1 's ochtends, 2 's avonds

<sup>b</sup>2 's ochtends, 2 's avonds

*Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten*

- Genotype 2 of 3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

**Dosisaanpassing voor alle patiënten**

Als ernstige bijwerkingen of afwijkingen van de laboratoriumwaarden optreden tijdens de behandeling met ribavirine en interferon-alfa-2b, indien nodig de dosis van elk product aanpassen tot de bijwerkingen afnemen. Richtlijnen voor dosisaanpassing werden tijdens de klinische onderzoeken ontwikkeld (zie Richtlijnen voor dosisaanpassing, **Tabel 3**). Aangezien therapietrouw het resultaat van de behandeling kan beïnvloeden, moet de dosis de aangewezen standaarddosis zoveel mogelijk benaderen.

De mogelijke negatieve impact van een dosisverlaging van ribavirine op de doeltreffendheid van de behandeling kon niet worden uitgesloten.

Laboratoriumwaarden	Verlaag alleen de dagelijkse dosis Ribavirine BioPartners voor volwassenen (zie opmerking 1) als:	Verlaag alleen de dosis interferon-alfa-2b (zie opmerking 2) als:	Stop met de combinatietherapie wanneer de onderstaande waarde wordt gerapporteerd:**
Hemoglobine	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl

Volwassenen: Hemoglobine bij: patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte Kinderen en adolescenten: niet van toepassing (zie rubriek 4.4)	hemoglobineafname van $\geq 2$ g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)	< 12 g/dl na 4 weken met een verlaagde dosis
Leukocyten	-	< $1,5 \times 10^9/l$
Neutrofielen	-	< $0,75 \times 10^9/l$
Bloedplaatjes	-	< $50 \times 10^9/l$ (volwassenen) < $70 \times 10^9/l$ (kinderen en adolescenten)
Bilirubine – directe	-	-
Bilirubine – indirecte	> 5 mg/dl	-
Serumcreatinine	-	-
Creatinineklaring	-	-
Alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST)	-	-
		2,5 x ULN* > 4 mg/dl (volwassenen) > 5 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met interferon-alfa-2b) > 2,0 mg/dl Ribavirine BioPartners stopzetten als CrCl < 50 ml/minuut 2 x uitgangswaarde en > 10 x ULN* of 2 x uitgangswaarde en > 10 x ULN*

\* Upper limit of normal (bovengrens van de normale waarde)

\*\* Raadpleeg de SPC van interferon-alfa-2b voor aanpassing en stopzetting van de dosis.

Opmerking 1: Bij volwassen patiënten bestaat de 1e dosisverlaging van Ribavirine BioPartners uit een verlaging met 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1.400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De 2e dosisverlaging van Ribavirine BioPartners, indien nodig, bestaat uit een extra verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis Ribavirine BioPartners tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één tablet van 200 mg en 's avonds twee tabletten van 200 mg.

Bij kinderen en adolescente patiënten die behandeld worden met Ribavirine BioPartners plus interferon-alfa-2b wordt de dosis ribavirine teruggebracht tot 7,5 mg/kg/dag.

Opmerking 2: Bij volwassen patiënten en kinderen en adolescente patiënten die behandeld worden met Ribavirine BioPartners plus interferon-alfa-2b wordt de dosis interferon-alfa-2b verlaagd door deze te halveren.

## **Bijzondere populaties**

*Gebruik bij nierinsufficiëntie:* De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met nierinsufficiëntie als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Bijgevolg wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men ribavirine opstart. Patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut mogen niet behandeld worden met ribavirine (zie rubriek 4.3). Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden gevolgd in verband met de ontwikkeling van anemie. Als het serumcreatinine tot > 2,0 mg/dl stijgt (**Tabel 3**), moeten Ribavirine BioPartners en interferon-alfa-2b stopgezet worden.

*Gebruik bij leverinsufficiëntie:* Er treedt geen farmacokinetische interactie op tussen ribavirine en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Daarom is een dosisaanpassing van ribavirine niet nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het gebruik van ribavirine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of gedecompenseerde cirrose (zie rubriek 4.3).

*Gebruik bij ouderen (≥ 65 jaar):* Er zijn geen duidelijke leeftijdgebonden effecten op de farmacokinetiek van ribavirine. Toch moet men, net zoals bij jongere patiënten, de nierfunctie bepalen voor de toediening van Ribavirine (zie rubriek 5.2).

*Gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar:* Ribavirine mag gebruikt worden in combinatie met interferon-alfa-2b bij kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten. De keuze van de formulering is gebaseerd op de karakteristieken van elke patiënt afzonderlijk (zie rubriek 4.1). De veiligheid en de werkzaamheid van ribavirine met andere vormen van interferon (i.e. geen alfa-2b) werden niet geëvalueerd bij deze patiënten.

*Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:* Patiënten die een behandeling met een nucleosideremmer van omgekeerde transcriptase (NRTI) krijgen in combinatie met ribavirine en interferon-alfa-2b kunnen een verhoogd risico lopen om mitochondriale toxiciteit, lactaatacidose en leverdecompensatie te ontwikkelen (zie rubriek 4.4). Zie eveneens de desbetreffende productinformatie voor antiretrovirale geneesmiddelen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Ribavirine BioPartners mag niet opgestart worden tot een rapport van een negatieve zwangerschapstest is verkregen vlak vóór het opstarten van de therapie.
- Borstvoeding.
- Een voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een ernstige, verzwakkende medische toestand.
- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie, patiënten met creatinineklaring < 50 ml/minuut en/of onder hemodialyse.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-classificatie B of C) of gedecompenseerde levercirrose.
- Hemoglobinopathieën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).
- Het starten van de behandeling met peginterferon-alfa-2b is gecontraïndiceerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en cirrose en een Child-Pugh score van ≥ 6 hebben.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan van of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

- Vanwege gelijktijdige toediening met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b:
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS):**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden bij sommige patiënten waargenomen gedurende de combinatietherapie met ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten, behandeld met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b, werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4% versus 1%) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornis, manie, verwardheid en wijzigingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b stop te zetten, en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

*Patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen:* Indien een behandeling met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een gepaste individuele diagnose en behandeling van de psychiatrische aandoening zijn gegarandeerd. Het gebruik van Ribavirine en interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten):**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, komen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langere termijn gegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21% van de kinderen, ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is.

*Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen:*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren, waarvan de reversibiliteit onduidelijk is.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals HIV co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de lange termijn effecten op de seksuele rijping.

Uit de resultaten van klinische onderzoeken is gebleken dat het gebruik van Ribavirine BioPartners als monotherapie niet werkzaam is; ribavirine mag bijgevolg niet alleen gebruikt worden. De veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie werd uitsluitend bepaald voor het gebruik van ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b oplossing voor injectie.

Alle patiënten uit geselecteerde chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie voordat ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. De geldende behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Hemolyse: Een daling van de hemoglobinespiegels tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 14% van de volwassen patiënten en 7% van kinderen en adolescenten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken. Alhoewel ribavirine geen directe cardiovasculaire effecten induceert, kan anemie geassocieerd met ribavirine, leiden tot een verslechtering van de hartfunctie of een exacerbatie van de symptomen van coronaire aandoeningen, of beide. Ribavirine moet bijgevolg met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voor de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gevolgd worden tijdens de behandeling; als er verslechtingen optreden, moet de behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculair: Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige aritmieën moeten nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een electrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Acute overgevoeligheid: Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet Ribavirine onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Oculaire afwijkingen: Ribavirine wordt gebruikt in combinatie met alfa-interferonen. Retinopathie, waaronder bloedingen van de retina, exsudaten in de retina, papiloedeem, optische neuropathie en occlusie van de retinale arterie of vene die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen zijn in zeldzame gevallen gemeld na behandeling in combinatie met alfa-interferonen. Alle patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling een oogonderzoek te ondergaan. Iedere patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Patiënten met een reeds



bestaande oogaandoening (bv. diabetische of hypertensieve retinopathie) dienen regelmatig oftalmologisch onderzocht te worden tijdens de combinatietherapie met alfa-interferonen. De combinatietherapie met alfa-interferonen dient gestaakt te worden bij patiënten die nieuwe oogaandoeningen ontwikkelen of bij wie bestaande aandoeningen verergeren.

Leverfunctie: Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gevolgd worden. Stop de behandeling bij patiënten die een verlenging van de stollingsparameters ontwikkelen. Dit kan wijzen op leverdecompensatie.

Mogelijke verergering immunosuppressie: Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en ribavirine met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was omkeerbaar binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale therapie en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herinstructie van één van deze behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

Bijkomende monitoring van de schildklier voor kinderen en adolescenten: Ongeveer 12 tot 21% van de kinderen die met ribavirine en interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd) behandeld werden, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4% vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met interferon-alfa-2b te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd) mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met ribavirine en interferon-alfa-2b en tijdens de behandeling met ribavirine en peginterferon-alfa-2b. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bv. TSH).

#### HCV/HIV Co-infectie:

##### Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose:

Voorzichtigheid is geboden bij HIV-positieve patiënten die gelijktijdig met HCV besmet zijn en die een behandeling met een nucleosideremmer van omgekeerde transcriptase (NRTI) krijgen (voornamelijk ddI en d4T) in combinatie met interferon-alfa-2b/ribavirine. Artsen moeten de HIV-positieve populatie die een NRTI-behandeling krijgt, nauwgezet controleren op markers van mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose wanneer ribavirine wordt toegediend. In het bijzonder:

- gelijktijdige toediening van Ribavirine BioPartners en didanosine niet aanbevolen omwille van het risico op mitochondriale toxiciteit (zie rubriek 4.5).
- gelijktijdige toediening van Ribavirine BioPartners en stavudine dient vermeden te worden om het risico op verhoogde mitochondriale toxiciteit te beperken.

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben:

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en overlijden. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deelgroep verhogen. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score

tijdens de behandeling. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische abnormaliteiten bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze populatie van patiënten (zie rubriek 4.2 en onder "Laboratoriumtesten" en rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld zijn met ribavirine en zidovudine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van anemie; daarom wordt het gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen:

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (N = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ $\mu$ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie ook de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om toxiciteit bij de combinatie Ribavirine BioPartners en peginterferon-alfa-2b te overlappen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen: De standaard hematologiebepalingen en het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met Ribavirine als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

- Hemoglobine      Volwassenen:  $\geq 12$  g/dl (vrouwen);  $\geq 13$  g/dl (mannen)  
                            Kinderen en adolescenten:  $\geq 11$  g/dl (meisjes);  $\geq 12$  g/dl (jongens)
- Trombocyten       $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofielen       $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Deze laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de behandeling uitgevoerd worden, en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

*Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd:* Vrouwelijke patiënten moeten maandelijks een routinezwangerschapstest ondergaan tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden erna.

Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten moeten maandelijks een routinezwangerschapstest ondergaan tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden erna (zie rubriek 4.6).

De urinezuurspiegel kan stijgen tijdens de therapie met ribavirine als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gevolgd worden bij gepredisponeerde patiënten.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De resultaten van *in vitro* onderzoeken die gebruik maakten van microsoompreparaten van zowel de mens als de rat, toonden geen cytochroom-P450 enzym-gemedieerd metabolisme van ribavirine. Ribavirine inhibeert de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat ribavirine leverenzymen induceert. Bijgevolg is het vermogen tot interacties op basis van de P450-enzymen minimaal.

Ribavirine kan interfereren met het azathioprine-metabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van gepegyleerde alfa-interferonen en ribavirine met azathioprine dient te worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van ribavirine met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Er werden geen interactieonderzoeken gedaan met ribavirine en andere geneesmiddelen, wel met peginterferon-alfa-2b, interferon-alfa-2b en antacida.

Interferon-alfa-2b: Er werden geen farmacokinetische interacties tussen ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b vastgesteld in een farmacokinetisch onderzoek met meerdere doses.

Antacida: De biologische beschikbaarheid van ribavirine 600 mg werd gereduceerd door een gelijktijdige toediening met een antacidum dat magnesium, aluminium en simeticon bevat;  $AUC_{0-\infty}$  verminderde met 14%. Het is mogelijk dat de verlaagde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten is aan een vertraagde doorgang van ribavirine of een gewijzigde pH. Deze interactie wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Nucleosideanalogen: Het gebruik van nucleosideanalogen, alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactaatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt ribavirine *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactaatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Ribavirine BioPartners en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactaatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Exacerbatie van anemie veroorzaakt door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het voorschrift voor de behandeling van HIV, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een voorschrift voor de behandeling van antiretrovirale combinatietherapie (ART) indien deze al is ingesteld.

Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

Interacties blijven mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor ribavirine) na stopzetting van de therapie met ribavirine door de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen aanwijzingen dat ribavirine interageert met non-nucleoside remmers van omgekeerde transcriptase of met proteaseremmers.

In de literatuur zijn tegenstrijdige bevindingen gerapporteerd met betrekking tot gelijktijdige toediening van abacavir en ribavirine. Sommige gegevens suggereren dat patiënten met een HIV/HCV co-infectie die abacavir-bevattende ART krijgen kans hebben op een lagere responsratio bij behandeling met gepegyleerd interferon en ribavirine. Voorzichtigheid is geboden wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Het gebruik van Ribavirine BioPartners is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

*Preklinische gegevens:*

- Vruchtbaarheid: In dierproeven veroorzaakte ribavirine reversibele effecten op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).
- Teratogeniciteit: Er werd aangetoond dat ribavirine een significant teratogeen en/of embryocide vermogen vertoont bij alle diersoorten waarbij voldoende onderzoeken werden gedaan; dit treedt op bij doses die slechts een twintigste van de aanbevolen dosis voor de mens bedragen (zie rubriek 5.3).
- Genotoxiciteit: Ribavirine induceert genotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

*Vrouwelijke patiënten:* Ribavirine mag niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Men moet uiterste zorg betrachten in het voorkomen van een zwangerschap (zie rubriek 5.3). Therapie met Ribavirine mag niet gestart worden voordat een rapport van een negatieve zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk voor het opstarten van de therapie. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticontraceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinezwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode. Indien de patiënt toch zwanger raakt tijdens de behandeling of binnen de vier maanden na het einde van de behandeling, moet zij geïnformeerd worden over het grote teratogene risico van ribavirine voor de foetus.

*Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners:* Men moet uiterste zorg betrachten bij het voorkomen van een zwangerschap bij partners van mannelijke patiënten die Ribavirine innemen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Ribavirine accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is onbekend of ribavirine dat voorkomt in sperma, zijn potentiële teratogene of genotoxische effecten zal uitoefenen op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoewel gegevens omtrent ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de man een behandeling met ribavirine onderging, geen verhoogd risico op malformatie aantoonde in vergelijking met de algemene populatie, noch een specifiek patroon van malformatie, moeten mannelijke patiënten of hun vruchtbare vrouwelijke partners toch het advies krijgen om een effectief anticontraceptiemiddel te gebruiken tijdens de behandeling met Ribavirine en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling. Mannen van wie de partner zwanger is moeten de raad krijgen een condoom te gebruiken om de vrijgave van ribavirine bij de partner te beperken.

*Borstvoeding:* Het is onbekend of ribavirine uitgescheiden wordt in de moedermelk. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ribavirine heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kan het echter een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden het besturen van een voertuig en het bedienen van machines te vermijden.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### **Volwassen patiënten:**

De veiligheid van ribavirine is beoordeeld op grond van gegevens uit vier klinische onderzoeken met patiënten die niet eerder met interferon behandeld werden ("interferon-naïeve" patiënten): in twee onderzoeken werd ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b bestudeerd, in twee onderzoeken werd ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b bestudeerd.

Patiënten die behandeld worden met interferon-alfa-2b en ribavirine na vroeger een recidief doorgemaakt te hebben na therapie met interferon of patiënten die behandeld worden gedurende een kortere periode, hebben waarschijnlijk een beter veiligheidsprofiel dan dat hieronder beschreven wordt.

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 4** zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassen naïeve patiënten die behandeld werden gedurende 1 jaar en uit postmarketing ervaring. Een aantal bijwerkingen die doorgaans worden toegeschreven aan interferontherapie maar die gemeld zijn in verband met hepatitis C therapie (in combinatie met ribavirine) zijn ook vermeld ter informatie in **Tabel 4**. Zie ook de SPC van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferonen-monotherapie. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 4</b> Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van ribavirine in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Injectieplaatsinfectie, infectie van de onderste luchtwegen
Zelden:	Pneumonie*
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
<b>Bloed- en lymfestelstelaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Anaemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anaemie*

Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angioedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Anorexia
Vaak:	Hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypocalciëmie, dehydratie, verhoogde eetlust
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer vaak:	Depressie, angst, emotionele labiliteit, slapeloosheid
Vaak:	Zelfmoordgedachten, psychose, agressief gedrag, verwardheid, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, apathie, abnormaal dromen, huilen
Soms:	Zelfmoordpoging, paniekaanval, hallucinatie
Zelden:	Bipolaire stoornis*
Zeer zelden:	Zelfmoord*
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, verandering van de psychische toestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, verstoorde concentratie
Vaak:	Amnesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypoesthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)*
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Visuele stoornis, troebel zicht, conjunctivitis, oogirritatie, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking, droge ogen
Zelden:	Retinale bloedingen*, retinopathieën (waaronder maculair oedeem)*, occlusie van de retinale arterie*, occlusie van de retinale vene*, neuritis optica*, papiloedeem*, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld*, exsudaten in de retina
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak:	Vertigo, gehoorstoornis/-verlies, tinnitus, oorpain
<b>Hartaandoeningen</b>	

Vaak:	Palpatie, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Cardiomyopathie, aritmie*
Zeer zelden:	Cardiale ischemie*
Niet bekend:	Pericardiale effusie*, pericarditis*
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, flush
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Dyspnoe, hoest
Vaak:	Epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiële pneumonitis*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn
Vaak:	Ulceratieve stomatitis, stomatitis, mondulceratie, colitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux*, glossitis, cheilitis, abdominale distensie, bloedend tandvlees, gingivitis, dunne stoelgang, tandaandoening, constipatie, flatulentie
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis
Zeer zelden:	Ulceratieve colitis*
Niet bekend:	Periodontale aandoening, dentale aandoening
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	Hepatomegalie, geelzucht, hyperbilirubinemie*
Zeer zelden:	Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Alopecie, pruritus, droge huid, rash
Vaak:	Psoriasis, verergerde psoriasis, eczeem, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, erythematuze rash, nachtzweeten, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens Johnson syndrome*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
<b>Skeletspierstelsel – en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Artralgia, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rhabdomyolyse*, myositis*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie*

Zeer zelden:	Nefrotisch syndroom*
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak:	<u>Bij vrouwen:</u> amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, dysmenorroe, pijnlijke borsten, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening. <u>Bij mannen:</u> impotentie, prostatitis, erectiestoornis, seksuele disfunctie (niet gespecificeerd)*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Ontsteking op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, malaise, pijn op de injectieplaats, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem
Zelden:	Necrose op de injectieplaats
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

\* Omdat ribavirine altijd voorgeschreven wordt in combinatie met een alfa-interferon, en omdat het niet mogelijk is om de exacte frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen uit postmarketing gebruik te kwantificeren, zijn de vermelde frequenties afkomstig uit klinische onderzoeken waarin ribavirine gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b (gepegyleerd of niet-gepegyleerd).

Een afname van de hemoglobineconcentratie van > 4 g/dl werd waargenomen bij 30% van de patiënten die met ribavirine en peginterferon-alfa-2b behandeld werden en bij 37% van de patiënten die met ribavirine en interferon-alfa-2b behandeld werden. Tot 14% van de volwassen patiënten en 7% van de kinderen en adolescenten die met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b behandeld werden, vertoonde een daling van de hemoglobineconcentratie onder 10 g/dl.

De meeste gevallen van anemie, neutropenie en trombocytopenie waren mild (WHO-graad 1 of 2). Er waren enkele gevallen van ernstigere neutropenie bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b (WHO-graad 3: 39 van 186 [21%]; en WHO-graad 4: 13 van 186 [7%]); leukopenie met WHO-graad 3 werd eveneens gemeld bij 7% van deze behandelingsgroep.

Een stijging van de urinezuurspiegels en de spiegels van indirecte bilirubine als gevolg van hemolyse werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken, maar de spiegels normaliseerden binnen 4 weken na het beëindigen van de therapie. Van deze patiënten met verhoogde urinezuurspiegels ontwikkelden zeer weinig patiënten die met de combinatie behandeld werden klinische jicht, en dit vereiste geen aanpassing van de behandeling of uitsluiting van de klinische onderzoeken.

#### Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:

Voor patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b krijgen, waren andere bijwerkingen (die niet gemeld werden bij monogeen geïnfecteerde patiënten) die gemeld werden in de studies met een frequentie van > 5%: orale candidiase (14%), verworven lipodystrofie (13%), verlaagde CD4-lymfocyten (8%), verminderde eetlust (8%), verhoogde gammaglutamyltransferase (9%), rugpijn (5%), verhoogde bloedamylase (6%), verhoogd melkzuur in het bloed (5%), cytolytische hepatitis (6%), verhoogde lipase (6%) en pijn in de ledematen (6%).

#### *Mitochondriale toxiciteit:*



Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose zijn gemeld bij HIV-positieve patiënten die een NRTI-behandeling kregen in combinatie met ribavirine voor een gelijktijdige infectie met HCV (zie rubriek 4.4).

*Laboratoriumwaarden voor patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:*

Hoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwamen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, kon het merendeel onder controle gehouden worden door dosisaanpassing en vereiste het zelden vroegtijdige stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Hematologische afwijkingen werden vaker gemeld bij patiënten die ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen in vergelijking met patiënten die ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een daling in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm<sup>3</sup> waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten, en werd een daling in bloedplaatjes onder 50.000/mm<sup>3</sup> waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten die ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen. Anemie (hemoglobine < 9,4 g/dl) werd gemeld bij 12% (23/194) van de patiënten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b.

*Daling in CD4-lymfocyten:*

Behandeling met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b werd geassocieerd met dalingen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De daling in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosisvermindering of stopzetting van de behandeling. Het gebruik van ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b had geen merkbaar negatief effect op de controle van HIV-viremie tijdens de behandeling of de follow-up. Beperkte veiligheidsdata (N = 25) zijn beschikbaar bij gecoïnfecteerde patiënten met aantallen CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie ook de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om de toxiciteit bij de combinatie ribavirine en peginterferon-alfa-2b te overlappen.

**Kinderen en adolescenten:**

*In combinatie met peginterferon-alfa-2b*

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescente patiënten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en ribavirine, was bij 25% van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen, met een onduidelijke reversibiliteit (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele daling in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentielen), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3e percentiel bij 70% van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde daling in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20% van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3e percentiel). Uit de voorlopige resultaten van de lange termijn follow-up van dit onderzoek, blijkt dat bij 22% (16/74) van de kinderen sprake was van een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel, en dat er bij 3 (4%) van hen sprake was van een percentiele daling van > 30 ondanks dat zij al meer dan een jaar niet meer werden behandeld. In het bijzonder de afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de lange termijn follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die in dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80%), hoofdpijn (62%), neutropenie (33%), vermoeidheid (30%), anorexie (29%) en erytheem op de injectieplaats (29%). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bij 7% (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1%), pijn in een extremiteit (1%), hoofdpijn (1%), neutropenie (1%) en pyrexie (4%). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie bestonden uit nervositeit (8%), agressie (3%), boosheid (2%), depressie/depressieve stemming (4%) en hypothyreoïdie (3%), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

*In combinatie met interferon-alfa-2b*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar, behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en ribavirine, heeft 6% de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten hetzelfde als het profiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling met 9 percentielen) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentielen) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-up periode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44e percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48e percentiel). Twintig (21%) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met interferon-alfa-2b en ribavirine is een remming van de groei waargenomen, waarvan de reversibiliteit onduidelijk is. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4% versus 1%) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30% van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit de twee multicenter klinische onderzoeken waarbij ribavirine met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b werd gebruikt bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 5</b> Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis

Vaak:	Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkeninfectie, otitis media, sinusitis, tandabces, influenza, orale herpes, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Vaak:	Neoplasma (niet gespecificeerd)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hypothyroïdie
Vaak:	Hyperthyroïdie, virilisatie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Anorexie, verhoogde eetlust, verminderde eetlust
Vaak:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer vaak:	Depressie, slapeloosheid, emotionele labiliteit
Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressie, verwardheid, affectie labiliteit, gedragsstoornis, agitatie, somnambulisme, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypoesthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms:	Conjunctiva hemorrhagie, oog pruritus, keratitis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak:	Duizeligheid
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak:	Tachycardie, hartkloppingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	

Vaak:	Pallor, flush
Soms:	Hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	
Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faryngolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, diarree, nausea
Vaak:	Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, afteuze stomatitis, dyspepsie, cheilose, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Gingivitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak:	Leverfunctie abnormaal
Soms:	Hepatomegalie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Alopecia, rash
Vaak:	Pruritis, fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, hyperhidrose, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, droge huid, erythem, blauwe plekken
Soms:	Pigmentatieaandoening, atopische dermatitis, huidexfoliatie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Soms:	Pijn in extremiteit, rugpijn, spiercontractuur
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie, proteïnurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak:	<u>Bij vrouwen:</u> amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Bij mannen:</u> pijn aan de testes
Soms:	<u>Bij vrouwen:</u> dysmenorroe
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, injectieplaatserythem, injectieplaatspijn, vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, malaise, prikkelbaarheid

Vaak:	Pijn op de borst, oedeem, pijn, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, droogheid op de injectieplaats, het koud hebben
Soms:	Borstongemak, aangezichtspijn, injectieplaatsverharding
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak:	Daling in de groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingen-complicaties</b>	
Vaak:	Gescheurde huid
Soms:	Kneuzing

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met ribavirine/peginterferon-alfa-2b waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een daling in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubinewaarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

#### 4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd, een totale dosis van 10 g ribavirine (50 x 200 mg) en 39 MIE interferon-alfa-2b (13 subcutane injecties van 3 MIE elk) die een patiënt in een zelfmoordpoging in één dag innam. De patiënt werd gedurende twee dagen in een urgentiekamer geobserveerd; er werden tijdens deze periode geen bijwerkingen ten gevolge van de overdosering waargenomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal agens, nucleosiden en nucleotiden (m.u.v. remmers van omkeerbare transcriptase), ATC-code: J05AB04.

Ribavirine is een synthetisch nucleosideanaloog dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend. De orale formuleringen van ribavirine als monotherapie werden bestudeerd als een behandeling voor chronische hepatitis C in verschillende klinische onderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat ribavirine als monotherapie geen effect had op de eliminatie van het hepatitisvirus (HCV-RNA) of op de verbetering van de leverhistologie na 6 tot 12 maanden behandeling en 6 maanden follow-up.

Klinische onderzoeken met ribavirine bij volwassenen

Het gebruik van ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b werd geëvalueerd in een aantal klinische onderzoeken. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze onderzoeken hadden chronische hepatitis C bevestigd door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 30 IE/ml), een leverbiopsie die overeenstemt met een histologische diagnose van chronische hepatitis zonder andere oorzaak voor de chronische hepatitis en een afwijkend ALT-gehalte in het serum.

#### *Niet eerder behandelde patiënten*

In drie onderzoeken werd het gebruik van interferon bij niet eerder behandelde patiënten bestudeerd; twee met ribavirine + interferon-alfa-2b (C95-132 en I95-143) en één met ribavirine + peginterferon-alfa-2b (C/I98-580). In alle gevallen duurde de behandeling één jaar met een follow-up-periode van zes maanden. De aanhoudende respons aan het einde van de follow-up-periode bleek aanzienlijk hoger te zijn door de toevoeging van ribavirine aan interferon-alfa-2b (41% versus 16%,  $p < 0,001$ ).

In klinisch onderzoek C95-132 en I95-143 bleek de combinatietherapie van ribavirine + interferon-alfa-2b significant effectiever te zijn dan interferon-alfa-2b als monotherapie (een verdubbeling van de aanhoudende respons). De recidiefratio werd ook verlaagd door combinatietherapie.

In klinisch onderzoek C/I98-580 werden 1.530 niet eerder behandelde patiënten gedurende één jaar behandeld met één van de volgende combinatiebehandelingsvoorschriften:

- Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) (n = 511).
- Ribavirine (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week gedurende één maand gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) (n = 514).
- Ribavirine (1.000/1.200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van ribavirine en peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) significant effectiever dan de combinatie van ribavirine en interferon-alfa-2b, met name bij patiënten met een infectie van genotype 1. De aanhoudende respons werd geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De responsratio's in dit onderzoek bleken echter ook afhankelijk te zijn van de dosis ribavirine die in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b toegediend werd. Bij de patiënten die > 10,6 mg/kg ribavirine (dosis van 800 mg voor een gemiddelde patiënt van 75 kg) kregen, ongeacht genotype of virusbelasting, waren de responsratio's significant hoger dan bij patiënten die ≤ 10,6 mg/kg ribavirine kregen (**Tabel 6**), terwijl de responsratio's bij patiënten die > 13,2 mg/kg ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

<b>Tabel 6</b> Aanhoudende responsratio's met Ribavirine + peginterferon-alfa-2b (op basis van de dosis ribavirine [mg/kg], het genotype en de virale belasting)				
<b>HCV-genotype</b>	Dosis ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Alle genotypen</b>	<b>Alle</b>	<b>54%</b>	<b>47%</b>	<b>47%</b>
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
<b>Genotype 1</b>	<b>Alle</b>	<b>42%</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotype 1	Alle	30%	27%	29%

> 600.000 IE/ml	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
<b>Genotype 2/3</b>	<b>Alle</b>	<b>82%</b>	<b>80%</b>	<b>79%</b>
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

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

P0,5/R Ribavirine (1.000/1.200 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 tot 0,5 microgram/kg)

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

#### Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV en HIV besmet zijn. De respons op de behandeling in beide studies wordt weergegeven in **Tabel 7**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerde, multicenter studie waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die ribavirine (800 mg/dag) plus peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) kreeg of een groep die ribavirine (800 mg/dag) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg gedurende 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden. Studie 2 (P02080) was een gerandomiseerde, single-center studie waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) plus peginterferon-alfa-2b (100 of 150 µg/kg/week op basis van gewicht) kreeg of een groep die ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-up periode van 6 maanden.

	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week)	Ribavirine (800 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE TIW)	p-waarde <sup>a</sup>	Ribavirine (800-1.200 mg/dag) <sup>d</sup> + peginterferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week)	Ribavirine (800-1.200 mg/dag) <sup>d</sup> + interferon-alfa-2b (3 MIE TIW)	p-waarde <sup>b</sup>
Alle	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotype 1,4	17% (21/125)	6% (8/129)	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

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = drie keer per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-waarde op basis van de chi-square test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week peginterferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week peginterferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

#### Histologische respons

Leverbiopsies werden verkregen voor en na de behandeling in Studie 1 en waren beschikbaar voor 210 van de 412 patiënten (51%). Zowel de Metavir-score als de Ishak-graad daalden onder de patiënten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b. Deze afname was significant

onder de responders (-0,3 voor Metavir en -1,2 voor Ishak) en stabiel (-0,1 voor Metavir en -0,2 voor Ishak) onder de non-responders. In termen van activiteit vertoonde ongeveer 1/3 van de aanhoudende responders verbetering en geen enkele vertoonde verergering. Er werd geen verbetering in termen van fibrose waargenomen in deze studie.

Steatose was significant verbeterd bij patiënten die met het HCV-genotype 3 besmet zijn.

#### *Herbehandeling van patiënten die recidiveerden na een combinatiebehandeling met ribavirine en interferon-alfa-2b*

Tijdens twee onderzoeken werd het gebruik van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bestudeerd bij patiënten die een recidief doormaakten (C95-144 en I95-145); 345 patiënten met chronische hepatitis die een recidief doormaakten na een vroegere behandeling met interferon werden gedurende zes maanden behandeld met een follow-up-periode van zes maanden. Combinatietherapie met ribavirine en interferon-alfa-2b resulteerde in een aanhoudende virologische respons die tien keer hoger was dan met interferon-alfa-2b alleen (49% versus 5%,  $p < 0,0001$ ). Dit voordeel werd behouden, ongeacht standaard voorspellende testen voor de respons op interferon-alfa-2b zoals virusconcentratie, HCV-genotype en het histologische stadium.

#### Gegevens over werkzaamheid op lange termijn - Volwassenen

In twee grote langetermijn follow-up studies werden 1.071 patiënten en 567 patiënten geïncludeerd na behandeling tijdens voorafgaande studies met respectievelijk niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder) en gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder). Het doel van de studies was het evalueren van de duurzaamheid van aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten. Ten minste 5 jaar langetermijn follow-up werd voltooid na behandeling bij respectievelijk 462 en 327 patiënten. Respectievelijk twaalf van de 492 aanhoudende responders en slechts 3 van de 366 aanhoudende responders recidiveerden tijdens deze studies.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar is 97% (95% CI: 95-99%) voor patiënten die niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) kregen, en 99% (95% CI: 98-100%) voor patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) kregen.

SVR na behandeling van chronische HCV met interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd, met of zonder) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### Klinische onderzoeken met ribavirine bij kinderen en adolescenten:

##### *Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b*

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 15 mg/kg ribavirine per dag toegediend in combinatie met 3 MIE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b driemaal per week gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-up-periode van 6 maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57% mannen, 80% blanken, en 78% genotype 1, 64% ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Bij de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 8**.



<b>Tabel 8</b> Aanhoudende virologische respons: niet eerder behandelde kinderen en adolescenten	
	<b>Ribavirine 15 mg/kg/dag + 3 MIE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b driemaal per week</b>
Totale Respons <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46%)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-up-periode

### Gegevens over werkzaamheid op lange termijn – Kinderen en adolescenten

Een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie waarin 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten na behandeling in de twee eerder genoemde multicenterstudies werden opgenomen. Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75% (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon-alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon-alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon-alfa-2b en ribavirine is 98% [95% CI: 95%, 100%]. Daarnaast behield 98% (51/52) met normale ALT spiegels bij follow-up week 24, normale ALT spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde  $T_{max} = 1,5$  uur), gevolgd door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,05, 3,73 en 79 uur). De absorptie is uitgebreid waarbij ongeveer 10% van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65%, hetgeen te wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de  $AUC_{0-\infty}$  na toediening van eenmalige doses van 200-1.200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5.000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasmaproteïnen.

Ribavirine bleek een hoge inter- en intra-individuele farmacokinetische variabiliteit te vertonen na toediening van eenmalige orale doses (intra-individuele variabiliteit van ongeveer 30% voor zowel de  $AUC$  als de  $C_{max}$ ), wat te wijten kan zijn aan het uitgebreide first-pass metabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Het transport van ribavirine in de non-plasmacompartimenten werd het meest uitgebreid bestudeerd in de rode bloedcellen; dit blijkt vooral te verlopen via een  $e_s$ -type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type

drager is op nagenoeg alle celtypen aanwezig en kan verantwoordelijk zijn voor het hoge distributievolume van ribavirine. De ratio van totaal bloed: ribavirineconcentraties in het plasma is ongeveer 60:1; de overmaat van ribavirine in totaal bloed komt voor als ribavirinenucleotiden afgezonderd in erythrocyten.

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse hetgeen leidt tot een triazolcarboxyzuurmetaboliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazolcarboxylzuurmetabolieten worden via de nieren uitgescheiden.

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige  $AUC_{12h}$  ratio voor herhaalde tot eenmalige toediening. Na orale toediening van 600 mg tweemaal per dag wordt de steady-state verkregen na ongeveer vier weken, waarbij de gemiddelde steady-state plasmaconcentraties ongeveer 2.200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op trage eliminatie vanuit de nonplasmacompartimenten.

Opname in de zaadvloeistof: onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Maar er is een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

Effect van voedsel: De biologische beschikbaarheid van een eenmalige orale dosis ribavirine werd verhoogd door gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd ( $AUC_{0-12h}$  en  $C_{max}$  waren beide met 70% verhoogd). Het is mogelijk dat de verhoogde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten was aan de vertraagde doorgang van ribavirine of een pH-wijziging. Het klinisch belang van de resultaten van dit onderzoek met eenmalige toediening is onbekend. In het belangrijkste klinische onderzoek naar de werkzaamheid kregen patiënten de instructie om ribavirine met voedsel in te nemen om de maximale plasmaconcentratie van ribavirine te bereiken.

Nierfunctie: De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening was gewijzigd (gestegen  $AUC_{0-12h}$  en  $C_{max}$ ) bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). Dit lijkt te wijten te zijn aan een vermindering van de schijnbare klaring bij deze patiënten. De concentraties van ribavirine blijven nagenoeg ongewijzigd door hemodialyse.

Leverfunctie: De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening aan patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Ouderen (> 65 jaar): Specifieke farmacokinetische evaluaties werden niet uitgevoerd bij ouderen. Nochtans was, in een farmacokinetisch populatieonderzoek, niet de leeftijd een sleutelfactor in de kinetiek van ribavirine; de nierfunctie is de bepalende factor.

De farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op basis van een klein aantal serumconcentratiewaarden uit vier gecontroleerde klinische onderzoeken. Het ontwikkelde klaringsmodel toonde aan dat het lichaamsgewicht, het geslacht, de leeftijd en het serumcreatinine de belangrijkste covarianten waren. Bij mannen was de klaring ongeveer 20% hoger dan bij vrouwen. De klaring steeg in functie van het lichaamsgewicht en nam af boven de leeftijd van 40 jaar. Het klinische belang van de effecten van deze covarianten op de klaring van ribavirine lijkt beperkt te zijn omwille van de grote overige variabiliteit waarmee geen rekening werd gehouden in het model.

Kinderen en adolescenten:

### Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor ribavirine en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 9**. De farmacokinetische eigenschappen voor ribavirine en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

<b>Parameter</b>	<b>Ribavirine</b> 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	<b>Interferon-alfa-2b</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week (n = 54)
T <sub>max</sub> (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor interferon-alfa-2b

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

**Ribavirine:** Ribavirine is embryotoxisch of teratogeen of beide, in doses die veel lager liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens, bij alle diersoorten waarmee onderzoeken werden uitgevoerd. Malformaties van de schedel, het verhemelte, de ogen, de kaken, de ledematen, het skelet en de gastrointestinale tractus werden gerapporteerd. De incidentie en de ernst van de teratogene effecten namen toe bij dosisverhoging. De overleving van de foetussen en het nageslacht was verminderd.

In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten vertoonden jongen die gedoseerd werden vanaf postnatale dag 7 tot 63 met 10, 25 en 50 mg/kg ribavirine een dosisgerelateerde daling in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte daling in lichaamsgewicht, kruin-stuitlengte en botlengte. Op het einde van de herstelperiode waren veranderingen aan het scheenbeen en dijbeen minimaal maar toch wel algemeen statistisch significant in vergelijking met controles bij mannelijke ratten bij alle dosisniveaus en bij vrouwelijke ratten die gedoseerd werden met de twee hoogste doses in vergelijking met controles. Er werden geen histopathologische effecten op het bot waargenomen. Er werden geen effecten van ribavirine op de neurogedrags- of reproductieve ontwikkeling waargenomen. De plasmaconcentraties die bij jonge ratten werden bereikt, waren lager dan de plasmaconcentraties bij mensen bij de therapeutische dosis.

De erythrocyten zijn het belangrijkste doelwit voor de toxiciteit van ribavirine in dierproeven. Anemie treedt kort na de aanvang van de therapie op, maar is snel reversibel na stopzetting van de behandeling.

In onderzoeken gedurende 3 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testes en het sperma te bestuderen, traden afwijkingen in het sperma op bij doses van 15 mg/kg of hoger. Deze doses leidden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan die bereikt wordt bij de mens in therapeutische doses. Na stopzetting van de behandeling, trad een nagenoeg volledig herstel op van de door ribavirine geïnduceerde testiculaire toxiciteit binnen één of twee spermatogene cycli (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteitsonderzoek toonde aan dat ribavirine enige genotoxische activiteit vertoont. Ribavirine was actief in de Balb/3T3 *in vitro* transformatietest. Genotoxische activiteit werd waargenomen in de muislymfoomtest, en bij doses van 20-200 mg/kg in de muis micronucleustest. De dominant letale test bij

ratten was negatief, wat erop wijst dat eventuele mutaties bij de rat niet werden overgedragen via de mannelijke gameten.

Uit conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren met lage blootstelling in vergelijking met humane blootstelling onder therapeutische condities (factor 0,1 bij ratten en 1 bij muizen) is geen gezwelverwekkende activiteit van ribavirine gebleken. Bovendien produceerde ribavirine in een carcinogeniciteitsonderzoek gedurende 26 weken in het heterozygote p53(+/-) muismodel geen tumoren bij de maximaal getolereerde dosis van 300 mg/kg (blootstellingsfactor in het plasma van ongeveer 2,5 in vergelijking met humane blootstelling). Deze studies wijzen erop dat een carcinogeen vermogen van ribavirine bij de mens onwaarschijnlijk is.

**Ribavirine plus interferon:** Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferonalfa-2b veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de therapie gerelateerde verandering was een reversibele milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de filmomhulde tablet:

Microkristallijne cellulose  
Povidon K 25  
Crospovidon  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Coating:  
Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ribavirine BioPartners filmomhulde tabletten worden verpakt in blisterverpakkingen bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyvinylideenchloride (PVdC) en aluminiumfolie.

Verpakkingen met 84, 112, 140 en 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/626/001	84 filmomhulde tabletten
EU/1/10/626/002	112 filmomhulde tabletten
EU/1/10/626/003	140 filmomhulde tabletten
EU/1/10/626/004	168 filmomhulde tabletten

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 april 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>

**BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I, Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Geneesmiddelenbewakingssysteem*

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in versie 5 van 27 april 2009, opgenomen in Module 1.8.2 van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

*Risk Management Plan*

*Niet van toepassing.* De aanvraag is gebaseerd op een referentiegeneesmiddel, waarvoor geen aandachtspunten met betrekking tot veiligheid zijn geïdentificeerd die extra activiteiten van de risicominimalisering vereisen.

*PSURs*

Het schema voor de indiening van PSURs dient het PSUR-schema van het referentieproduct te volgen.

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



Medicinal product no longer authorised

**A. ETIKETTING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ribavirine BioPartners 200 mg filmomhulde tabletten

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke Ribavirine BioPartners tablet bevat 200 mg ribavirine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

84 filmomhulde tabletten  
112 filmomhulde tabletten  
140 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/626/001 (84 filmomhulde tabletten)  
EU/1/10/626/002 (112 filmomhulde tabletten)  
EU/1/10/626/003 (140 filmomhulde tabletten)  
EU/1/10/626/004 (168 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ribavirine BioPartners

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterfolie**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ribavirine BioPartners 200 mg

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Biopartners GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Medicinal product no longer authorised

**B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Ribavirine BioPartners 200 mg filmomhulde tabletten ribavirine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Ribavirine BioPartners en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ribavirine BioPartners inneemt
3. Hoe wordt Ribavirine BioPartners ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ribavirine BioPartners
6. Aanvullende informatie

#### 1. WAT IS RIBAVIRINE BIOPARTNERS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ribavirine BioPartners bevat de werkzame stof ribavirine. Ribavirine BioPartners stopt de vermenigvuldiging van veel virustypes, waaronder het hepatitis C-virus. Ribavirine BioPartners moet gebruikt worden in combinatie met interferon-alfa-2b en mag dus niet alleen worden gebruikt.

##### Niet eerder behandelde patiënten:

Combinatie van Ribavirine BioPartners met interferon-alfa-2b wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van 3 jaar en ouder met een chronische hepatitis-C-virusinfectie (HCV-infectie), met uitzondering van genotype A. Voor kinderen en adolescenten die minder dan 47 kg wegen is een drankformulering beschikbaar.

##### Eerder behandelde volwassen patiënten:

De combinatie van Ribavirine BioPartners met interferon-alfa-2b wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die eerder op een behandeling met alfa-interferon alleen hebben gereageerd, maar bij wie de aandoening is teruggekeerd.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van ribavirine in combinatie met andere vormen van interferon (d.w.z. andere dan alfa-2b).

#### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U RIBAVIRINE BIOPARTNERS INNEEMT

Het gebruik van Ribavirine BioPartners wordt afgeraden voor patiënten die jonger zijn dan 3 jaar.

##### **Neem Ribavirine BioPartners niet in**

**Neem** Ribavirine BioPartners **niet in** als één van de onderstaande punten op u of uw kind dat u verzorgt van toepassing is, en **informeer uw arts**.

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U bent zwanger of van plan zwanger te worden (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- U verkeert in een ernstige medische toestand waardoor u erg zwak bent, waaronder een ernstige nierziekte.
- U geeft borstvoeding.
- U heeft ernstige hartproblemen gehad of heeft gedurende de afgelopen 6 maanden problemen met het hart gehad.
- U heeft een ernstige leveraandoening, afgezien van hepatitis C.
- U heeft een bloedaandoening, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie of sikkelcelanemie.
- U heeft vroeger een auto-immune aandoening gehad, of heeft auto-immune hepatitis, of gebruikt andere geneesmiddelen die uw immuunsysteem (dat u tegen infecties en sommige andere ziekten beschermt) onderdrukken.

Kinderen en jongeren mogen niet behandeld worden met combinatietherapie met Ribavirine BioPartners en alfa-interferon indien er sprake is of is geweest van een ernstig zenuw- of psychisch probleem heeft gehad, zoals een ernstige depressie, zelfmoordgedachten of een zelfmoordpoging.

Vertel het uw arts als u vroeger een andere ernstige ziekte hebt gehad.

Ter herinnering: Lees ook zeker de rubriek “Neem niet in” van de bijsluiters voor interferon-alfa-2b alvorens u begint met de combinatiebehandeling met Ribavirine BioPartners.

#### **Wees extra voorzichtig met Ribavirine BioPartners**

Zoek **onmiddellijk** medisch advies als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt (zoals moeilijkheden met ademen, piepende ademhaling of galbulten) terwijl u deze behandeling krijgt.

Kinderen en adolescenten die minder dan 47 kg wegen:

Het gebruik van Ribavirine BioPartners tabletten wordt afgeraden.

**Stel uw arts op de hoogte** als u, of uw kind waar u voor zorgt:

- een volwassene bent die last heeft of heeft gehad van een ernstige **zenuwaandoening of psychische stoornis**, verwardheid, bewusteloosheid of als u **zelfmoordgedachten** heeft gehad of een **zelfmoordpoging** heeft gedaan, of als u **verslaafd** bent geweest (bijv. aan alcohol of drugs).
- ooit een **depressie** heeft gehad of symptomen ontwikkelt die verband houden met een depressie (bv. zich verdrietig voelen, neerslachtig zijn, enz.) tijdens een behandeling met Ribavirine.
- een vrouw bent/is die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- een **man** bent/is wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- ooit een ernstig hartprobleem heeft gehad of een **hartaandoening** heeft.
- ouder bent dan **65 jaar** of als u **problemen** heeft met uw **nieren**.
- een **ernstige aandoening** heeft of heeft gehad
- **schildklierproblemen** heeft.

Tijdens combinatiebehandeling met Ribavirine en een alfa-interferon zijn **tand- en**

**tandvleesaandoeningen**, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld. Bovendien is melding

gemaakt van een **droge mond**, welke een schadelijk effect kan hebben op de tanden en het

mondslimvlies, tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van ribavirine en een alfa-interferon.

U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het

mogelijk dat sommige patiënten moeten **braken**. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling met Ribavirine BioPartners in combinatie met een alfa-interferon, kunnen patiënten te maken krijgen met **oogproblemen** of, in zeldzame gevallen, met zichtverlies. Als u ribavirine krijgt in combinatie met een alfa-interferon, dient u een oogonderzoek naar de huidige staat te ondergaan. Iedere patiënt die klaagt over vermindering of verlies van zicht, moet direct een volledig oogonderzoek ondergaan. Patiënten met al bestaande oogaandoeningen (zoals diabetische of hypertensieve retinopathie) moeten regelmatig een oogonderzoek krijgen tijdens behandeling met ribavirine en een alfa-interferon. Combinatiebehandeling met ribavirine en een alfa-interferon dient gestopt te worden bij patiënten die nieuwe of verergerde oogaandoeningen ontwikkelen.

Ter herinnering: Lees zeker ook de rubriek “Wees extra voorzichtig” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b alvorens u met de combinatiebehandeling begint.

### **Inname met andere geneesmiddelen**

Vertel het uw arts of apotheker als u of het kind waar u voor zorgt

- andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.
- behandeld wordt met azathioprine in combinatie met ribavirine en gepegyleerde alfa-interferonen en daardoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen kan hebben.
- geïnfecteerd bent/is met zowel het **Humaan Immunodeficiëntievirus** (HIV-positief) als het **Hepatitis C-Virus** (HCV) en behandeling ondergaat met (een) HIV-remmer(s) – [nucleoside analoge reverse transcriptase remmer (NRTI), en/of hoogactieve antiretrovirale therapie (**HAART**)]:
  - Het gebruik van Ribavirine BioPartners in combinatie met alfa-interferon en (een) HIV-remmer(s) kan resulteren in een verhoogde kans op lactatacidose, leverfalen en het ontstaan van bloedafwijkingen (vermindering van het aantal rode bloedcellen, die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infecties bestrijden en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd).
  - Met **zidovudine** of **stavudine** wordt behandeld voor een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) (AIDS), is het niet zeker of Ribavirine BioPartners de werking van deze geneesmiddelen verandert. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om er zeker van te zijn dat de HIV-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt zal uw arts beslissen of uw behandeling met Ribavirine BioPartners al dan niet moet worden gewijzigd. Bovendien kunnen patiënten die **zidovudine** met **ribavirine** in combinatie met **alfa-interferonen** krijgen, een verhoogd risico hebben om bloedarmoede (een te laag aantal rode bloedcellen) te krijgen. Het gebruik van zidovudine samen met ribavirine in combinatie met alfa-interferonen wordt daarom afgeraden.
  - Vanwege het risico van lactatacidose (een ophoping van melkzuur in het lichaam) en pancreatitis, wordt het gebruik van **ribavirine samen met didanosine** afgeraden en dient het gebruik van **ribavirine samen met stavudine** te worden voorkomen.
  - Gecoïnfecteerde patiënten met een vergevorderde leverziekte die HAART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met alfa-interferon, alleen of in combinatie met ribavirine, kan het risico vergroten in deze subgroep patiënten.

Ter herinnering: Lees de rubriek “Inname met andere geneesmiddelen” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b alvorens u begint met de combinatiebehandeling.

### **Inname van Ribavirine BioPartners met voedsel en drank**

Ribavirine BioPartners moet worden ingenomen met voedsel.



### **Zwangerschap en borstvoeding**

Als u **zwanger** bent, mag u Ribavirine BioPartners niet innemen. Ribavirine BioPartners kan grote schade aan uw ongeboren baby (embryo) toebrengen.

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten moeten **speciale voorzorgsmaatregelen** nemen als ze seks hebben en als de kans op een zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:  
U moet vóór het begin van de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende de 4 maanden nadat de behandeling is gestopt.  
Dit moet worden besproken met uw arts.
- **Mannen:**  
U mag geen seks hebben met een zwangere vrouw, tenzij u een **condoom gebruikt**. Dit verlaagt de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan, en gedurende de 7 maanden nadat de behandeling is gestopt.  
U of uw vrouwelijke partner moet doeltreffend voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met Ribavirine BioPartners en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling.  
U dient dit met uw arts te bespreken (zie de rubriek “Neem Ribavirine BioPartners niet in”).

Als u een vrouw bent die **borstvoeding** geeft, mag u Ribavirine BioPartners niet innemen. Voordat u een behandeling met Ribavirine BioPartners start, moet u de borstvoeding stopzetten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ribavirine BioPartners heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen niet. Interferon-alfa-2b kan echter wel een invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. U dient daarom niet te rijden en geen werktuigen of machines te bedienen als u moe, slaperig of verward wordt van deze behandeling.

## **3. HOE WORDT RIBAVIRINE BIOPARTNERS INGENOMEN**

### Algemene informatie over het innemen van Ribavirine BioPartners:

Als het kind waar u voor zorgt **jonger is dan 3 jaar**, mag u dit geneesmiddel niet toedienen.

Volg bij het innemen van Ribavirine BioPartners altijd nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en neem het geneesmiddel zolang als voorgeschreven. Uw arts heeft de juiste dosis Ribavirine BioPartners bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Er zullen **standaard bloedonderzoeken** plaatsvinden om uw bloedwaarden en uw nier- en leverfunctie te controleren.

- Bloedonderzoek zal regelmatig uitgevoerd worden zodat uw arts kan nagaan of de behandeling werkt.
- Naargelang de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal tabletten dat u of het kind waar u voor zorgt inneemt veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van Ribavirine BioPartners voorschrijven, en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

De gebruikelijke dosis, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

1. Zoek de regel waarop het gewicht van de volwassene of het kind/de adolescent wordt weergegeven.  
Ter herinnering: Als het kind jonger is dan 3 jaar, mag u dit geneesmiddel niet toedienen.
2. Kijk op dezelfde regel hoeveel tabletten er ingenomen moeten worden.  
Ter herinnering: Als de instructies van uw arts afwijken van de dosering die in de tabel wordt weergegeven, dient u de instructies van uw arts aan te houden.
3. Als u nog vragen heeft over de te gebruiken dosering, raadpleeg dan uw arts.

Ribavirine BioPartners filmomhulde tabletten voor oraal gebruik – dosering op basis van lichaamsgewicht		
Voor een <b>volwassene</b> met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine BioPartners	Aantal tabletten van 200 mg
< 65	800 mg	2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
65 – 80	1.000 mg	2 tabletten 's ochtends en 3 tabletten 's avonds
81 - 105	1.200 mg	3 tabletten 's ochtends en 3 tabletten 's avonds
> 105	1.400 mg	3 tabletten 's ochtends en 4 tabletten 's avonds
Voor een <b>kind/adolescent</b> met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine BioPartners	Aantal tabletten van 200 mg
47 – 49	600 mg	1 tablet 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
50 – 65	800 mg	2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
> 65	<i>zie de dosis voor volwassenen en het bijbehorende aantal filmomhulde tabletten</i>	

Neem uw voorgeschreven dosis tijdens de maaltijd met water via mond in. De filmomhulde tabletten niet fijnkauwen.

Voor kinderen en adolescenten die een filmomhulde tablet niet kunnen slikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Ter herinnering: Ribavirine BioPartners dient enkel in combinatie met interferon-alfa-2b te worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor volledige informatie de rubriek "Hoe wordt [...] gebruikt" van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b.

Als het geneesmiddel interferon gebruikt wordt in combinatie met Ribavirine BioPartners, kan het ongebruikelijke vermoeidheid veroorzaken; als u dit geneesmiddel zelf injecteert of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor u gaat slapen.

**Wat u moet doen wanneer u meer van Ribavirine BioPartners heeft ingenomen dan u zou mogen**  
Licht uw arts of apotheker zo snel mogelijk in.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ribavirine BioPartners in te nemen**

Als u het geneesmiddel bij uzelf injecteert, of als u een kind verzorgt dat Ribavirine BioPartners inneemt in combinatie met interferon-alfa-2b, dient u de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in te nemen/toe te dienen. Als een hele dag verstreken is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Lees de rubriek “Mogelijke bijwerkingen” van de bijsluiters voor interferon-alfa-2b.

Zoals alle geneesmiddelen kan Ribavirine BioPartners in combinatie met een alfa interferon product bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als een van de volgende bijwerkingen optreedt tijdens een behandeling met Ribavirine BioPartners en interferon-alfa-2b:

##### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze ribavirine innemen in combinatie met een behandeling met een interferon, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en adolescenten* zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met ribavirine in combinatie met interferon-alfa krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

##### **Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b, waren er kinderen en adolescenten die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 1-5 jaar na het beëindigen van de behandeling.

**Raadpleeg uw arts onmiddellijk** als een van de volgende bijwerkingen optreedt tijdens een behandeling met Ribavirine BioPartners in combinatie met een alfa-interferon product:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten; veranderingen in uw hartslag, flauwte,
- verwardheid, zich depressief voelen; zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- slaap- denk- of concentratieproblemen,
- hevige buikpijn, zwarte of teerachtige stoelgang, bloed in de stoelgang of de urine, pijn laag in de rug of in de zij,
- pijn of moeilijkheden bij het plassen,
- ernstige neusbloedingen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- stoornissen bij het zien of horen,
- ernstige huiduitslag of roodheid.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld, wordt als volgt gedefinieerd:

<b>Zeer vaak</b>	(bij meer dan 1 op de 10 patiënten)
<b>Vaak</b>	(bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)
<b>Soms</b>	(bij 1 tot 10 op de 1.000 patiënten)
<b>Zelden</b>	(bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten)

<b>Zeer zelden</b>	(bij minder dan 1 patiënt op de 10.000 patiënten)
<b>Niet bekend</b>	(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de combinatie van ribavirine en een alfa-interferon bij volwassenen:

*Zeer vaak gemelde bijwerkingen:*

- daling van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), daling van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties), concentratiestoornissen, zich angstig of nerveus voelen, humeurwisselingen, zich depressief of prikkelbaar voelen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen,
- hoest, droge mond, keelontsteking (pijnlijke keel),
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige symptomen, hoofdpijn, misselijkheid, rillingen, virusinfectie, braken, zwakte,
- verlies van eetlust, gewichtsverlies, maagpijn,
- droge huid, irritatie of roodheid op de injectieplaats, haaruitval, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

- daling van bloedstollende cellen, die plaatjes worden genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen, daling van de witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd en infectie helpen tegengaan, traag werkende schildklier (wat kan leiden tot een gevoel van vermoeidheid, depressie, verhoogde gevoeligheid voor koude en andere symptomen), te veel suiker of urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, laag calciumgehalte in het bloed, ernstige bloedarmoede,
- schimmel- of bacteriële infecties, huilen, rusteloosheid, geheugenverlies, verminderd geheugen, nervositeit, abnormaal gedrag, agressief gedrag, boos worden, zich verward voelen, gebrek aan interesse, mentale stoornis, stemmingsveranderingen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden, zich slaperig voelen, moeilijk slapen, verminderde seksuele lustgevoelens of niet in staat om seks te hebben, vertigo (draaierig gevoel),
- troebel of abnormaal zicht, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, droge of tranende ogen, veranderingen in uw gehoor of stem, oorsuizingen, oorinfectie, oorpijn, koortslip (herpes simplex), smaakveranderingen, smaakverlies, bloedend tandvlies of afters in de mond, brandend gevoel op de tong, pijnlijke tong, ontstoken tandvlees, tandproblemen, migraine, luchtweginfecties, sinusitis, neusbloedingen, droge hoest, snelle of moeilijke ademhaling, verstopte neus of loopneus, dorst, tandaandoening,
- hartuis (abnormaal hartslaggeluid), pijn op de borst of borstongemak, zich zwak of onwel voelen, plotselinge roodheid van gezicht en hals, toegenomen transpiratie, hitte intolerantie en overmatig zweten, lage of hoge bloeddruk, palpities (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- opgeblazen gevoel, constipatie, indigestie, gas in de darmen (flatus), toegenomen eetlust, geïrriteerde dikke darm, irritatie van de prostaatkluis, geelzucht (gele huid), dunne stoelgang, pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, vergroting van de lever, last van de maag, vaak moeten plassen, meer plassen dan gebruikelijk, urineweginfectie, abnormale urine,
- moeilijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal overvloedige en langdurige menstruatie, pijnlijke menstruatie, aandoening van de eileiders of vagina, borstpijn, erectieproblemen, abnormale haartextuur, acne, artritis, blauwe plekken, gevoeligheid van de huid voor zonlicht, roodheid van de huid of huidaandoening, psoriasis, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met eventueel natte laesies), netelroos, verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, nagelaandoening, spierkrampen, gevoelloosheid of tintelend gevoel, pijn aan de ledematen, pijn op de injectieplaats, pijn in de gewrichten, trillende handen, psoriasis, opgezette of gezwollen handen en enkels, overgevoelig voor zonlicht, uitslag met dikke vlekkerige laesies, rode huid of huidafwijking, opgezwollen gezicht, opgezwollen klieren (opgezwollen

lymfeknopen), gespannen spieren, tumor (niet-gespecificeerd), wankele gang, verstoorde waterhuishouding.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

- horen of zien van dingen die er niet zijn,
- hartaanval, paniekaanval,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie,
- ontsteking van de alvleesklier, pijn in botten, suikerziekte (diabetes mellitus),
- spierzwakte.

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

- stuipen (convulsies),
- longontsteking,
- gewrichtsreuma, nierproblemen,
- donkere ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoïdose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwellings, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

- zelfmoord.

*Niet bekende bijwerkingen:*

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),
- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [vloeistof tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf].

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij kinderen en adolescenten die ribavirine en interferon-alfa-2b gebruikten:**

*Zeer vaak gemelde bijwerkingen:*

- verlaagd aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), daling van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties),
- traag werkende schildklier (wat kan leiden tot een gevoel van vermoeidheid, depressie, verhoogde gevoeligheid voor koude en andere symptomen),
- zich depressief of prikkelbaar voelen, misselijkheid, zich onwel voelen, humeurswisselingen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, virusinfectie, zwakte,
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige symptomen, hoofdpijn, verlies of toename van de eetlust, gewichtsverlies, daling van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, pijn of roodheid op de injectieplaats, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

- daling van bloedstollende cellen, die plaatjes worden genoemd (waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen),
- te veel triglyceriden in het bloed, te veel urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, snel werkende schildklier (wat kan leiden tot nervositeit, warmte niet kunnen verdragen en overmatig zweten, gewichtsverlies, hartkloppingen, beven),
- agitatie, boosheid, agressief gedrag, gedragsstoornis, concentratiestoornissen, emotionele instabiliteit, flauwvallen, zich angstig of nerveus voelen, kouwelijkheid, zich verward voelen,

- rusteloosheid, zich slaperig voelen, gebrek aan interesse of aandacht, humeurswisselingen, pijn, niet goed slapen, slaapwandelen, zelfmoordpoging, moeite om in slaap te komen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden,
- bacteriële infecties, verkoudheid, schimmelinfecties, abnormaal zicht, droge of tranende ogen, oorinfectie, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, verandering van smaak, veranderingen in uw stem, koortsblaasjes, hoest, ontstoken tandvlees, neusbloeding, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoeken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke tong, verstopte of lopende neus, keelpijn, tandpijn, tandabces, tandaandoening, vertigo (draaierig gevoel), zwakte,
  - pijn op de borst, flush, palpitaties (bonzende hartslag), snelle hartslag,
  - abnormale leverfunctie,
  - zure oprispingen, rugpijn, bedplassen, obstipatie, maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoelgang,
  - moeilijkheden bij het plassen, urineweginfectie,
  - pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, aandoening van de vagina, ontsteking van de vagina, pijn aan de teelballen, ontwikkeling van mannelijke lichaamstrekken,
  - acne, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, toegenomen transpiratie, toegenomen spierbewegingen, gevoelige spier, irritatie of jeuk op de injectieplaats, pijnlijke ledematen, nagelaandoening, gevoelloosheid of tintelend gevoel, bleke huid, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, trillende handen, rode huid of huidafwijking, huidverkleuring, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huidwond, zwelling door ophoping van een teveel aan vocht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), tremor, tumor (niet-gespecificeerd).

*Soms gemelde bijwerkingen:*

- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries,
- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, troebel zicht, slaperigheid, lichtintolerantie, jeukende ogen, aangezichtspijn, ontstoken tandvlees,
- vervelend gevoel op de borst, moeite met ademen, longinfectie, vervelend gevoel in de neus, longontsteking, piepende ademhaling,
- lage bloeddruk,
- vergroting van de lever,
- pijnlijke menstruatie,
- jeuk in het anale gebied (draadwormen of ascariden), uitslag met blaasjes (gordelroos), verminderde gevoeligheid voor aanraking, spiertrillingen, pijn in de huid, bleekheid, schilfering van de huid, roodheid, zwelling.

Een poging om zichzelf te verwonden is ook bij volwassenen, kinderen en adolescenten gemeld.

Ribavirine BioPartners in combinatie met een alfa-interferon kan ook het volgende veroorzaken:

- aplastische anemie, 'pure red cell aplasia' (een aandoening waarbij het lichaam geen of een kleiner aantal rode bloedcellen aanmaakt); dit veroorzaakt ernstige anemie, waarbij de symptomen onder meer bestaan uit ongebruikelijke vermoeidheid en geen energie hebben,
- wanen,
- bovenste en onderste luchtweginfectie,
- ontsteking van de alveesklier,
- ernstige uitslag die gepaard kan gaan met blaren in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen (erythema multiforme, Stevens Johnson syndroom), toxische epidermale necrolyse (blaarvorming en afschilfering van de bovenste laag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met ribavirine en een alfa-interferonproduct:

- abnormale gedachten, het horen of zien van dingen die er niet zijn, veranderde mentale toestand, verwardheid,
- angioedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel dat moeite met slikken of ademen kan veroorzaken), beroerte (cerebrovasculaire gevallen),
- het syndroom van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast),
- vernauwing van de luchtwegen en anafylaxie (een ernstige algemene allergische reactie), constante hoest,
- oogproblemen waaronder beschadiging van het netvlies, obstructie van de slagader van het netvlies, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog, *cotton wool spots* (witte vlekjes op het netvlies),
- gezwollen onderbuik, brandend maagzuur, moeilijke of pijnlijke stoelgang,
- acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), blauwe plekken, ernstige pijn in een ledemaat, pijn in het been of de dij, verminderde beweeglijkheid van de gewrichten, stijfheid, sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Ribavirine Biopartners in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kan ook leiden tot:

- donkere, troebele of abnormaal gekleurde urine,
- moeite met ademen, veranderingen in uw hartslag, pijn in de borst, pijn in de linker arm, kaakpijn,
- bewustzijnsverlies,
- verlamming, doorzakken, of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

**Als u één of meer van deze symptomen hebt, moet u of degene die u verzorgt onmiddellijk contact opnemen met uw arts.**

Als u een **patiënt bent die gelijktijdig met HCV/HIV besmet is, en HIV-remmers krijgt**, kan de toevoeging van Ribavirine BioPartners en peginterferon-alfa-2b de kans vergroten op een verslechterende leverfunctie hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) en een groter risico op melkzuur, leverfalen en de ontwikkeling van afwijkingen in het bloed (vermindering van rode bloedcellen die zuurstof transporteren of van bepaalde witte bloedcellen, die infecties bestrijden en van stollingscellen, de bloedplaatjes) (NRTI).

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en HAART krijgen, zijn de volgende overige bijwerkingen gemeld bij de combinatie van ribavirine met peginterferon-alfa-2b (niet hierboven weergegeven onder de bijwerkingen bij volwassenen):

- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- defecten in het vetmetabolisme,
- hepatitis,
- pijn in de ledematen,
- orale candidiase (spruw),
- diverse laboratoriumtesten met afwijkende bloedwaarden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U RIBAVIRINE BIOPARTNERS

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ribavirine BioPartners niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik Ribavirine BioPartners niet zonder het advies van uw arts of apotheker als u merkt dat het uiterlijk van de tabletten veranderd is.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Ribavirine BioPartners

Het **werkzaam bestanddeel** is **ribavirine**.

Één filmomhulde tablet bevat 200 mg ribavirine.

De andere bestanddelen zijn:

- kern van de tablet: microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon K 25, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat
- coating van de tablet: hypromellose, macrogol, titaandioxide

### Hoe ziet Ribavirine BioPartners er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Ribavirine BioPartners is een ronde, witte, filmomhulde tablet, afgerond aan de boven- en onderkant. Ribavirine BioPartners is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten met 84, 112, 140 of 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Duitsland

Tel.: +49 (0)7121 948 7756

### Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>