

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Ribavirin BioPartners filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg ribavirin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Rund, hvit, bikonveks filmdrasjert tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ribavirin BioPartners er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne, barn fra og med 3 år og ungdom og må kun brukes som del av et kombinasjonsregime med interferon alfa-2b. Ribavirin må ikke benyttes som monoterapi.

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhet og effekt ved bruk av Ribavirin sammen med andre former for interferoner (dvs. ikke alfa-2b)

Naive pasienter

Voksne pasienter: Ribavirin BioPartners er indisert i kombinasjon med interferon alfa-2b til behandling av voksne, tidligere ubehandlede pasienter med alle typer kronisk hepatitt C unntatt genotype 1, uten leverdekompenasjon og som har forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) og positiv hepatitt C viral ribonukleinsyre HCV-RNA (se pkt. 4.4).

Barn fra og med 3 år og ungdom: Ribavirin BioPartners er beregnet for bruk i kombinasjonsregime med interferon alfa-2b til behandling av barn fra 3 år og eldre og ungdom med tidligere ubehandlet kronisk hepatitt C av alle typer unntatt genotype 1, uten leverdekompenasjon og med positiv HCV-RNA.

Dersom det avgjøres å ikke utsette behandling til voksen alder, er det viktig å ta med i beregningen at kombinasjonsterapi kan hemme vekst. Det er uvisst om veksthemmingen er reversibel. Avgjørelsen om å behandle eller ikke må tas i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

Pasienter med tidligere behandlingssvikt

Voksne pasienter: Ribavirin BioPartners er indisert i kombinasjon med interferon alfa-2b til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C som tidligere har respondert (med normalisering av ALAT ved slutten av behandlingen) på interferon alfa monoterapi, men som senere har fått residiv (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og monitoreres av en lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C.

Ribavirin BioPartners må brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b.

Det henvises til preparatomtale (SPC) for interferon alfa-2b for forskrivningsinformasjon spesielt for produktet.

Dose til administrering

Dosen med Ribavirin BioPartners er basert på pasientens kroppsvekt. Ribavirin BioPartners tabletter skal gis peroralt hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld) samtidig med mat.

Voksne pasienter:

Dosen med Ribavirin BioPartners er basert på pasientens kroppsvekt (**Tabell 1**).

Ribavirin BioPartners skal gis i kombinasjon med interferon alfa-2b (3 millioner internasjonale enheter (MIE) 3 ganger i uken). Valget av kombinasjonsregime baseres på pasientkarakteristika.

Regimet som gis, skal velges ut i fra forventet effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandlingen for hver enkelt pasient (se punkt 5.1).

Pasientens vekt (kg)	Daglig Ribavirin BioPartners-dose	Antall 200 mg filmdrasjerte tabletter
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1 000 mg	5 ^b
81 - 105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 morgen, 2 kveld

b: 2 morgen, 3 kveld

c: 3 morgen, 3 kveld

d: 3 morgen, 4 kveld

Ribavirin BioPartners filmdrasjerte tabletter i kombinasjon med interferon alfa-2b:

Basert på resultater fra kliniske studier er det anbefalt at pasienter blir behandlet i minst seks måneder. Under de kliniske studiene hvor pasienter ble behandlet i ett år, var det usannsynlig at pasienter som ikke viste virologisk respons etter seks måneders behandling (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense) ville bli vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense seks måneder etter behandlingsslutt).

Varighet av behandlingen – naive pasienter

- **Genotyper non-1:** Avgjørelsen om å fortsette behandlingen i ett år hos pasienter med negativ HCV-RNA etter seks måneders behandling bør baseres på andre prognostiske faktorer (f.eks. alder > 40 år, mannlig kjønn, brodannende fibrose).

Varighet av behandlingen – rebehandling

- **Genotype 1:** Behandling bør fortsette i en ny seks måneders periode (dvs. totalt ett år) hos pasienter som viser negativ HCVRNA etter seks måneders behandling.
- **Genotype non-1:** Avgjørelsen om å fortsette behandlingen i ett år hos pasienter med negativ HCV-RNA etter seks måneders behandling bør baseres på andre prognostiske faktorer (f.eks. alder > 40 år, mannlig kjønn, brodannende fibrose).

Barn fra og med 3 år og ungdom:

Merk: For pasienter som veier < 47 kg eller ikke kan svelge tabletter, finnes det en ribavirin mikstur, oppløsning som skal brukes når det er hensiktsmessig.

Dosering for barn og ungdom bestemmes av kroppsvekt for Ribavirin BioPartners og av kroppsoverflate for interferon alfa-2b.

Dosering for kombinasjonsterapi med interferon alfa-2b:

I kliniske studier gjennomført i denne populasjonen ble ribavirin og interferon alfa-2b brukt i doser på henholdsvis 15 mg/kg/dag og 3 millioner internasjonale enheter (MIE)/m² tre ganger i uken (**Tabell 2**).

Pasientens vekt (kg)	Daglig Ribavirin BioPartners-dose	Antall 200 mg tabletter
47 - 49	600 mg	3 tabletter ^a
50 - 65	800 mg	4 tabletter ^b
> 65	Se doseringstabell for voksne (Tabell 1)	

morgen, 2 kveld

^b2 morgen, 2 kveld

Varighet av behandlingen hos barn og ungdom

- Genotype 2 eller 3: Den anbefalte varigheten av behandlingen er 24 uker.

Dosejustering hos alle pasienter

Dersom det oppstår alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieverdier under behandlingen med ribavirin og interferon alfa-2b, skal dosene for hvert produkt justeres, dersom dette er hensiktsmessig, til bivirkningene avtar. Utfra kliniske studier er det utarbeidet retningslinjer for dosejustering (se Retningslinjer for dosejustering, **Tabell 3**). Dosen bør være så lik den anbefalte standarddosen som mulig, da dette kan være viktig for resultatet av behandlingen. Det kan ikke utelukkes at en dosereduksjon av ribavirin kan ha negativ innvirkning på effekten av behandlingen.

Laboratorieverdier	Reduser kun Ribavirin BioPartners daglig dose (se note 1) dersom:	Reduser kun interferon alfa-2b dose (se note 2) dersom:	Avbryt kombinasjonsbehandlingen når nedenstående testverdi rapporteres:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Voksne: Hemoglobin hos: Pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen Barn og ungdom: ikke relevant (se pkt. 4.4)	≥ 2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4 ukers periode under behandling (permanent dosereduksjon)		< 12 g/dl etter 4 uker med dosereduksjon
Leukocytter	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Nøytrofiler	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Blodplater	-	< 50 x 10 ⁹ /l (voksne) < 70 x 10 ⁹ /l (barn og ungdom)	< 25 x 10 ⁹ /l (voksne) < 50 x 10 ⁹ /l (barn og ungdom)
Bilirubin - direkte	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubin - indirekte	< 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (voksne) > 5 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatiniclearance			Seponer Ribavirin BioPartners hvis CrCl < 50 ml/minutt

Alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT)	-	-	2 x grunnverdi og > 10 x ULN* eller 2 x grunnverdi og > 10 x ULN*
---	---	---	---

* Øvre normalgrense

** Det henvises til SPC for interferon alfa-2b for dosemodifisering eller seponering.

Note 1: Hos voksne pasienter er første dosereduksjon av Ribavirin BioPartners på 200 mg/dag (utenom hos pasienter som får 1400 mg, bør dosereduksjonen være på 400 mg/dag). Dersom det er nødvendig, er andre dosereduksjon av Ribavirin BioPartners på ytterligere 200 mg/dag. Pasienter med redusert Ribavirin BioPartners-dose til 60 mg daglig skal ta én 200 mg tablett om morgenen og to 200 mg tabletter om kvelden.

Hos barn og ungdom behandlet med Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b, reduser ribavirindosen til 7,5 mg/kg/dag.

Note 2: Hos voksne pasienter og barn og ungdom behandlet med Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b, reduser interferon alfa-2b-dosen til halvparten av dosen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken for ribavirin er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende kreatininclearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med ribavirin startes. Pasienter med en kreatininclearance < 50 ml/minutt skal ikke behandles med ribavirin (se pkt. 4.3). Pasienter med svekket nyrefunksjon bør kontrolleres nøye når det gjelder utvikling av anemi. Hvis serumkreatininet stiger til > 2,0 mg/dl (**Tabell 3**) skal behandlingen med Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b avbrytes.

Nedsatt leverfunksjon: Ingen farmakokinetisk påvirkning på leverfunksjonen er sett med ribavirin (se pkt. 5.2). Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering av ribavirin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk av ribavirin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt eller dekompensert levercirrhose (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre (≥ 65 år): Det synes ikke som om det er noen signifikant aldersrelatert effekt på farmakokinetikken for ribavirin. Som hos yngre pasienter må forøvrig nyrefunksjonen undersøkes før administrering av Ribavirin (se pkt. 5.2).

Bruk hos pasienter under 18 år: Ribavirin kan brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn (fra og med 3 år) og ungdom. Valget av formulering er basert på individuelle pasientkarakteristika (se pkt. 4.1). Sikkerhet og effekt av ribavirin med andre former for interferoner (dvs. ikke alfa-2b) er ikke undersøkt hos disse pasientene.

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon: Pasienter som behandles med nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) i tillegg til ribavirin og interferon alfa-2b kan ha en større risiko for mitokondriell toksisitet, laktacidose og leverdekompensasjon (se pkt. 4.4). Les også igjennom relevant produktinformasjon for antiretrovirale legemidler.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Gravide kvinner (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Behandling med Ribavirin BioPartners må ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom i de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Pasienter med alvorlig svekkende medisinske tilstander.

- Pasienter med kronisk nyresvikt, pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min og/eller som behandles med hemodialyse.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifikasjon B eller C) eller dekompensert levercirrhose.
- Hemoglobinopati (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).
- Oppstart med peginterferon alfa-2b er kontraindisert hos HCV/HIV-pasienter med cirrhose og Child-Pugh-skåre ≥ 6 .

Barn og ungdom:

- Pågående eller tidligere alvorlig psykiatrisk tilstand, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

På grunn av samtidig administrering med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b:

- Autoimmun hepatitt eller anamnese på autoimmun sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatri og sentralnervesystemet (CNS):

Alvorlige CNS effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk har blitt observert hos noen pasienter under ribavirin kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, og selv etter avsluttet behandling, hovedsaklig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Selvmordstanker eller selvmordsforsøk ble hyppigere rapportert hos barn og ungdom, behandlet med ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b, enn hos voksne pasienter (2,4 % mot 1 %) under behandling og i løpet av 6-måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som for voksne pasienter opplevde barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens). Andre CNS effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre, slik som drapstanker), bipolare sykdommer, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert med alfa-interferon. Pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom slike symptomer forekommer skal den potensielle alvorligheten av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmordstanker oppdages, anbefales det at behandling med Ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon dersom dette er hensiktsmessig.

Pasienter med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander: Dersom behandling med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b er vurdert som nødvendig hos voksne pasienter med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander, skal denne kun igangsettes etter å ha forsikret seg om tilstrekkelig individualisert diagnostikk og terapeutisk behandling av den psykiatriske tilstanden. Bruk av Ribavirin og interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med stoffbruk/-misbruk

HCV-infiserte pasienter med et samtidig stoffmisbruk (alkohol, cannabis, o.l.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverre allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa ansees nødvendig for disse pasientene, må nærvær av psykiatrisk komorbiditet og muligheten for annen stoffbruk vurderes nøye og håndteres adekvat før behandling initieres. En tverrfaglig tilnærming, som inkluderer psykiatrisk helsearbeider eller misbruksspesialist, bør om nødvendig vurderes for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienten bør overvåkes nøye under behandlingen og etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon anbefales ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og bruk av stoff.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

Under behandling med interferon (standard og pegylert)/ribavirin i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til og med 17 år, var vekttap og veksthemming vanlig (se pkt. 4.8 og 5.1). Langtidsdata tilgjengelig for barn som har fått kombinasjonsterapi med standard interferon/ribavirin, indikerer også

en betydelig veksthemming (> 15 persentil reduksjon i høydepersentil sammenlignet med utgangspunktet) hos 21 % av barna, til tross for at de hadde vært uten behandling i mer enn 5 år.

Nytte/risiko-vurdering i hvert enkelt tilfelle hos barn:

Forventet nytte av behandling skal nøye vurderes opp mot sikkerhetsinformasjon sett hos barn og ungdommer i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er viktig å ta med i betraktningen at kombinasjonsterapi ga veksthemming, som er uvisst om er reversibel.
- Risikoen skal overveies med hensyn til barnets sykdomsbilde, slik som tegn på sykdomsprogresjon (spesielt fibrose), andre sykdommer som kan påvirke sykdomsprogresjonen negativt (som samtidig HIV-infeksjon) og prognostiske faktorer på respons (HCV-type og virusmengde).

Når det er mulig bør barnet behandles etter den pubertale vekstspurten for å redusere risikoen for veksthemming. Det foreligger ingen data på langtidseffekter på seksuell modning.

Resultater fra kliniske studier viser at bruken av ribavirin som monoterapi ikke er effektiv og Ribavirin skal derfor ikke brukes alene. Sikkerhet og effekt av denne kombinasjonen er bare etablert når ribavirin brukes sammen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b injeksjonsvæske, oppløsning.

Alle pasientene i utvalgte kronisk hepatitt C- studier tok en leverbiopsi for inklusjon, men i enkelte tilfeller (dvs. pasienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uten histologisk verifisering. Gjeldende behandlingsretningslinjer bør konsulteres om hvorvidt en leverbiopsi er nødvendig før behandlingsstart.

Hemolyse: En reduksjon av hemoglobinnivåer til < 10 g/dl ble observert hos inntil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske studier. Selv om ribavirin ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter kan utviklingen av anemi etter bruk av ribavirin føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Ribavirin skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal vurderes før innledende behandling og overvåkes klinisk underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulært: Voksne pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen, myokardinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmi sykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjertearytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen må avbrytes. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

Akutt overfølsomhet: Ved en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse) må behandlingen med Ribavirin avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

Okulære forandringer: Ribavirin brukes i kombinasjonsterapi med alfainterferon. Retinopati inkludert retinalblødninger, retinale eksudater, papillødem, optisk nevropati og okklusjon av retinalarterie eller -veve som kan føre til synstap har vært rapportert i sjeldne tilfeller ved kombinasjonsterapi med alfainterferon. Alle pasienter bør få en grunnleggende øyeundersøkelse. Alle pasienter som klager over nedsatt syn eller synstap bør umiddelbart gjennomgå en komplett øyeundersøkelse. Pasienter med eksisterende øyesykdommer (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati) bør motta periodiske øyeundersøkelser ved kombinasjonsterapi med alfainterferoner. Kombinasjonsterapi med alfainterferoner bør avsluttes hos pasienter som utvikler nye øyesykdommer, eller som opplever forverring av øyesykdommer.

Leverfunksjon: Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen skal overvåkes nøye. Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som får en forlengelse av koagulasjonsmarkører som kan indikere leverdekompensasjon.

Potensial for forverring av immunosuppresjon: I litteraturen er det rapportert at det har oppstått pancytopeni og benmargssuppresjon innen 3 til 7 uker etter samtidig administrasjon av peginterferon og ribavirin og azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter behandlingen med HCV-antivirus og azatioprin samtidig, og den gjenoppsto ikke når en av disse behandlingene ble gjeninnført alene (se pkt. 4.5).

Tilleggsmonitorering spesifikk for barn og ungdom av tyreoida: Omtrent 12-21 % av barn behandlet med ribavirin og interferon alfa-2b (pegylert og ikke-pegylert) utviklet økning i tyreoida-stimulerende hormon (TSH). Ytterligere ca. 4 % hadde en forbigående reduksjon under den nedre normalgrensen. Før oppstart med interferon alfa-2b-behandling må TSH-nivåer vurderes, og en eventuell tyreoidadysfunksjon oppdaget på dette tidspunkt må behandles med konvensjonell behandling. Interferon alfa-2b-behandling (pegylert og ikke-pegylert) kan initieres dersom TSH-nivåer kan holdes innen normalområdet med medikamenter. Tyreoidadysfunksjon under behandling med ribavirin og interferon alfa-2b og under behandling med ribavirin og peginterferon alfa-2b har blitt observert. Dersom tyreoidadysfunksjon oppdages, bør pasientens tyreoidestatus undersøkes og behandles dersom dette er klinisk hensiktsmessig. Barn og ungdom skal monitoreres for tegn på tyreoidadysfunksjon hver 3. måned (f.eks. TSH).

Samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Mitokondriell toksisitet og laktacidose:

Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C virus-infeksjon, og som behandles med nukleosid reverstranskriptasehemmere (spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa-2b/ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får en behandling med nukleosid reverstranskriptasehemmer, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksitet og laktacidose når ribavirin administreres. Spesielt:

- samtidig administrering av Ribavirin BioPartners og didanosin er ikke anbefalt på grunn av risikoen for mitokondrietoksitet (se pkt. 4.5).
- samtidig administrering av Ribavirin BioPartners og stavudine bør unngås for å begrense risikoen for overlappende mitokondrietoksitet.

Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose:

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som behandles med highly active anti-retroviral therapy (HAART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Risikoen i denne pasientgruppen kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral (ARV) og anti-hepatitt-behandling skal undersøkes nøye. Child-Pugh-skåre skal vurderes under behandling. Pasienter som får leverdekompensasjon skal umiddelbart avslutte sin anti-hepatitt-behandling og ARV-behandlingen skal revurderes.

Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b/ribavirin og HAART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøydropeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.2, og "Laboratoriertester" nedunder og pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med zidovudin i tillegg til ribavirin, har en økt risiko for å utvikle anemi. Av den grunn er ikke samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefalt (se pkt. 4.5).

Pasienter med lave CD4-tall:

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/ μ l. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Ribavirin BioPartners og peginterferon alfa-2b.

Dentale og periodentale lidelser: Dentale og periodentale lidelser som kan føre til tap av tenner, er blitt rapportert hos pasienter som får ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet ha en ødeleggende effekt på tenner og slimhinne i munnen under langtidsbehandling med kombinasjonen av ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. Pasienter skal børste tennene grundig to ganger daglig og ha regelmessige tannundersøkelser. I tillegg kan noen pasienter få breknings. Dersom dette skjer, skal de rådes til å skylle munnen grundig etterpå.

Laboratorietester: Hematologiske og blodkjemiske standardtester (blodstatus og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av behandling med Ribavirin er:

- Hemoglobin Voksne: ≥ 12 g/dl (kvinner), ≥ 13 g/dl (menn)
 Barn og ungdom: ≥ 11 g/dl (kvinner), ≥ 12 g/dl (menn)
- Trombocytter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Nøytrofiler $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4, og deretter periodevis ifølge klinisk vurdering. HCV-RNA bør måles periodevis under behandling (se pkt. 4.2).

Fertile kvinner: Kvinnelige pasienter må ta rutinemessige månedlige graviditetstester under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter må ta rutinemessige månedlige graviditetstester under behandlingen og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6).

Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse ved bruk av ribavirin. Muligheten for å utvikle urinsyregikt må derfor nøye overvåkes hos predisponerte pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Resultater fra *in vitro* studier der en mikrosomtilberedning av både human lever og rottelever ble anvendt, tyder ikke på noen cytokrom-P450-enzymmediert metabolisme av ribavirin. Ribavirin inhiberer ikke cytokrom P450-enzymene. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at ribavirin inducerer leverenzymene. Den potensielle risikoen for P450 enzymbaserte interaksjoner er derfor minimal.

Fordi ribavirin har en inhiberende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, kan det virke forstyrrende inn på stoffskiftet av azatioprin, og det kan føre til akkumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksisitet hos pasienter som blir behandlet med azatioprin. Samtidig bruk av pegylerte alfainterferoner og ribavirin med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller der fordelene med å administrere ribavirin samtidig med azatioprin oppveier den potensielle risikoen, anbefales det å utføre nøye hematologisk overvåking under den samtidige bruken av azatioprin for å oppdage tegn på myelotoksisitet, og dersom dette oppdages, skal behandlingen med disse legemidlene stoppes (se pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er utført med ribavirin og andre legemidler, bortsett fra peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Interferon alfa-2b: Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdose- farmakokinetikkstudie.

Antacida: Biotilgjengeligheten av ribavirin 600 mg ble redusert ved samtidig administrasjon av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon: AUC minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

Nukleosidanaloger: Bruk av nukleosidanaloger, alene eller i kombinasjon med andre nukleosider, har resultert i laktacidose. Farmakologisk sett øker ribavirin antall fosforylerte metabolitter av purin-nukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan potensere risikoen for laktacidose induisert av purin-nukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Ribavirin BioPartners og didanosin er ikke anbefalt. Mitokondriell toksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, noen av dem fatale, er blitt rapportert (se pkt 4.4).

Forverring av anemi på grunn av ribavirin har vært rapportert når zidovudin er en del av behandlingsregimet for å behandle HIV selv om den eksakte mekanismen ennå ikke er klarlagt. Samtidig bruk av ribavirin med zidovudin anbefales ikke grunnet en økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Det bør overveies å erstatte zidovudin i et antiretroviralt (ART) behandlingsregime dersom dette allerede er etablert. Dette vil være spesielt viktig hos pasienter med zidovudinindusert anemi i anamnesen.

På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare i inntil to måneder (fem halveringstider for ribavirin) etter avsluttet behandling med ribavirin (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tegn på at ribavirin interagerer med ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere eller proteasehemmere.

I litteraturen er det rapportert om motstridende funn vedrørende samtidig administrasjon av abacavir og ribavirin. Noen data indikerer at pasienter som samtidig er infisert med HIV/HCV og får ART som inneholder abacavir, kan være utsatt for en risiko for lavere responsrate overfor en behandling med pegylert interferon/ribavirin. Det skal utvises varsomhet når disse to legemidlene administreres samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ribavirin BioPartners er kontraindisert under graviditet.

Prekliniske data:

- Fertilitet: I dyrestudier medførte ribavirin reversible effekter på spermatogenesis (se pkt. 5.3).
- Teratogenisitet: Signifikant teratogent og/eller embryocidalt potensiale som oppstår ved doser så lave som én tyvendedel av den anbefalte humane dosen er vist for ribavirin i alle dyrearter der hvor adekvate studier er gjennomført (se pkt. 5.3).
- Gentoksisitet: Ribavirin inducerer gentoksisitet (se pkt. 5.3).

Kvinnelige pasienter: Ribavirin må ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3).

Behandling med Ribavirin må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet, rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om ribavirinets teratogene risiko for fosteret.

Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere: Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker Ribavirin (se pkt. 4.3 og 5.3). Ribavirin akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra kroppen. Det er ikke kjent om ribavirin i spermene vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane

embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for ribavirin, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen, og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med Ribavirin og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av ribavirin til partneren.

Amming: Det er ikke kjent hvorvidt ribavirin utskilles i morsmelk. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming avsluttes før behandlingen igangsettes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ribavirin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, imidlertid kan kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ha effekt. Pasienter som blir trøtte, søvnige eller forvirret under behandlingen bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne pasienter:

Sikkerheten til ribavirin er vurdert ut fra data fra fire kliniske studier hos pasienter som ikke tidligere har brukt interferon (interferon-naive pasienter): to studier undersøkte ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b, to studier undersøkte ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Pasienter som behandles med interferon alfa-2b og ribavirin etter tidligere tilbakefall fra interferonbehandling eller som blir behandlet for en kortere periode har sannsynligvis en bedre sikkerhetsprofil enn det som er beskrevet under.

Bivirkningene oppført i **Tabell 4** er basert på erfaringer fra kliniske studier av voksne naive pasienter behandlet i 1 år etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger, generelt tilskrevet interferonbehandling, men som har vært rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med ribavirin) er også oppført som referanse i **Tabell 4**. Se også preparatomtalene for peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innen hvert organklassesystem står bivirkninger oppført under overskrifter for frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$, ikke kjent). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert under kliniske studier eller etter markedsbruk av Ribavirin med pegylert interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Infeksjon på injeksjonsstedet, nedre luftveisinfeksjon
Sjeldne:	Pneumoni*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Neoplasme (uspesifisert)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura

Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)
Ikke kjent:	Vogt-Kuyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus, erytematose, vaskulitt, akutte overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemi*
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Depresjon, angst, emosjonell labilitet, søvnløshet
Vanlige:	Selv mordstanker, psykose, aggressiv atferd, forvirring, agitasjon, sinne, endret sinnsstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsatt libido, unormale drømmer, unormale gråteanfall
Mindre vanlige:	Selv mordsforsøk, panikkanfall, hallusinasjon
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selv mord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet, tørr munn, nedsatt konsentrasjonsevne
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, tap av smakssansen, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Anfall (krampeanfall)*
Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polynevropati*
Ikke kjent:	Ansiktsslammelse, mononevropatier
Øyesykdommer	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinale blødninger*, retinopatier (inkludert makuløst ødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, nedsatt synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater
Sykdommer i øre og labrynt	
Vanlige:	Svimmelhet, nedsatt hørsel/hørselstap, tinnitus, øresmerter
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjoner, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmi*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, synkope, rødming
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Dyspné, hoste
Vanlige:	Epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste
Svært sjeldne:	Pulmonære infiltrater*, pneumonitt*, interstitial pneumonitt*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, buksmerter
Vanlige:	Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerter i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofageal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivalblødning, gingivitt, løs avføring, tannforstyrrelser, forstoppelse, flatulens
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt
Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt*
Ikke kjent:	Peridontal sykdom, tannsykdom
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Førstørret lever, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopeci, pruritus, tørr hud, utslett
Vanlige:	Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, lysfølsomhetsreaksjon, makulopapulært utslett, erytematøst utslett, nattsvetting, hyperhidrose, dermatitt, akne, furunkel, erytem, urtikaria, hudforstyrrelse, blåmerker, økt svetting, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse*
Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, muskel/skjelettsmerter
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasm, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerter, muskelsvakhet
Sjeldne:	Rhabdomyolyse*, myositt*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Hyppig vannlating, polyuria, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenorré, menorrhagi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenorré, brystmerter, ovariale forstyrrelser, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon (uspesifisert)*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, utmattelse, kulderystelser, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystmerter, ubehag i brystet, perifert ødem, ubehag, smerte ved injeksjonsstedet, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktsødem,
Sjeldne:	Nekrose ved injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vekttap
Vanlige:	Hjertebilyd

*Frekvensen rapportert ovenfor er fra kliniske studier av ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert), da ribavirin alltid foreskrives med et alfainterferonprodukt, og de oppførte bivirkningene inkluderer reflekterende erfaring etter markedsføring som ikke tillater nøyaktig kvantifisering av frekvens.

En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på > 4 g/dl ble sett hos 30 % av pasientene som ble behandlet med ribavirin og peginterferon alfa-2b og hos 37 % av pasientene behandlet med ribavirin og interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåer som falt under 10 g/dl ble sett hos opptil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med ribavirin i kombinasjon med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfellene av anemi, nøytropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Det var noen tilfeller av mer alvorlig nøytropeni hos pasienter som ble behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3: 39 av 186 [21 %] og WHO grad 4: 13 av 186 [7 %]). WHO grad 3 leukopeni ble også rapportert hos 7 % av denne behandlingsgruppen.

En økning i urinsyre og indirekte bilirubinnivåer assosiert med hemolyse ble observert hos noen pasienter som ble behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske forsøk, men verdiene gikk tilbake til utgangsnivået fire uker etter avsluttet behandling. Hos pasienter med forhøyede urinsyrenivåer, utviklet svært få pasienter behandlet med kombinasjonen klinisk urinsyregikt. Dette krevde ikke modifisering eller avslutning av behandlingen hos noen av pasientene.

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på > 5 % i studier for pasienter med samtidig HCV og HIV-infeksjon som fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon) var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gammaglutamyltransferase (9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

Mitokondriell toksisitet:

Mitokondriell toksisitet og laktacidose er blitt rapportert hos HIV-positive pasienter som fikk NRTI-behandling og ribavirin for samtidig HCV-infeksjon (se pkt. 4.4).

Laboratorieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med dose-endring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt. 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b sammenlignet med pasienter som fikk ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofil-tall under 500 celler/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) ble rapportert hos 12 % (23/194) av pasientene behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Reduksjon i CD4-lymfocytter:

Behandling med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble forbundet med en reduksjon i absolutt CD4+-celletall innen de første 4 ukene uten en reduksjon i prosentandel av CD4+-celler. Reduksjonen i CD4+-celletall var reversibel ved dosereduksjon eller behandlingsstopp. Bruken av ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hadde ingen synlig negativ effekt på kontrollen av HIV-viremi under behandling eller oppfølging. Begrensede sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med CD4+-celletall < 200 µl (se pkt. 4.4).

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Barn og ungdom:

I kombinasjon med peginterferon alfa-2b:

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3-17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekttap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med pegylert interferon alfa-2b og ribavirin i 48 uker er veksthemming sett, og det er uvisst om den er reversibel (se pkt. 4.4). Vekttap og veksthemming var svært vanlig under behandling (ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler) og veksthastigheten var hemmet (< 3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker, var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). Basert på interimdata fra langtidsoppfølgingsdelen av denne studien hadde 22 % (16/74) av barna en > 15 persentil reduksjon i høydepersentil, derav 3 (4 %) hadde en > 30 persentil reduksjon til tross for at de ikke hadde vært behandlet på over ett år. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder (se punkt 4.4).

De vanligste bivirkningene i denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøytropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet (29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøytropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon/depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %) og 5 pasienter fikk levotyroksinbehandling for hypotyreoidisme/forhøyet TSH.

Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer (i alderen 3 til 16 år) behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin i kombinasjonsterapi, avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barn-og-ungdompopulasjonen som ble undersøkt tilsvarende den som ble sett hos voksne, selv om det er en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, her som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig reduksjon på 13 persentil) ble sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var >15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var > 30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin i opp til 48 uker ble vekstreduksjon sett, og det er uvisst om den er reversibel. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøytropeni.

Rapporterte bivirkninger vist i **Tabell 5** er basert på erfaring fra to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker ribavirin med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innen hvert organklasser system står bivirkninger oppført under overskrifter for frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5 Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Soppinfeksjon, bakteriell infeksjon, pulmonær infeksjon, nasofaryngitt, streptokokk pharyngitt, otitis media, sinusitt, tannabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt.
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Neoplasme (uspesifisert)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, nøyтроpeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige:	Hypotyreoidisme
Vanlige:	Hypertyreoidisme, virilisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperuricemia
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Depresjon, søvnløshet, emosjonell labilitet
Vanlige:	Selv mordstanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, adferdsforstyrrelser agitasjon, somnambulisme, angst, humørforandring, rastløshet, nervøshet, søvnforstyrrelser, unormale drømmer, apati
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Hyperkinesi, skjelvinger, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjonsevne, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelser
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Vertigo
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	Blekhet, rødming
Mindre vanlige:	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné, takypné, epistakse, hosting, tett nese, irritert nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesen
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme
Vanlige:	Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelser,

	gastrointestinale forstyrrelser, løs avføring, tannpine, tannforstyrrelser, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Gingivitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopeci, utslett
Vanlige:	Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapulært utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudforstyrrelser, neglforstyrrelser, misfarget hud, tørr hud, erytem, blåmerker
Mindre vanlige:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, muskel/skjelettsmerter
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Enurese, vannlatingsforstyrrelser, urininkontinens, proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenorré, menorrhagi, menstruasjonsforstyrrelser, vaginale forstyrrelser <u>Menn</u> : Testikkelsmerter
Mindre vanlige:	<u>Kvinner</u> : dysmenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, utmattelse, kulderystelser, pyreksi, influensaliknende sykdom, asteni, ubehag, irritabilitet
Vanlige:	Brystmerter, ødem, smerte, kløe på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, tørrhet på injeksjonsstedet, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubehag i brystet, ansiktssmerte, indurasjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Nedsatt veksthastighet (høyde og/eller vekt nedsatt for alder)
Vanlige:	Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for anti-tyreoid antistoff
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	Hudflenger
Mindre vanlige:	Kontusjon

De fleste endringene i laboratorieverdiene i kliniske studier med ribavirin/peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se punkt 4.2). Under en klinisk studie med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

4.9 Overdosering

I kliniske studier med ribavirin brukt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maksimale overdosen som ble rapportert 10 g ribavirin (50 x 200 mg tabletter) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 MIE hver) tatt på en dag av en pasient ved et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på overvåkingen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger etter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider (eksklusive reverstranskriptasehemmere), ATC-kode: J05AB04.

Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue som har vist aktivitet *in vitro* mot visse RNA- og DNA-virus. Mekanismen for hvordan ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b utøver sin effekt ved hepatitt C er ukjent. Orale formuleringer av ribavirin monoterapi har blitt undersøkt som behandling ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultatet av disse undersøkelsene viste at ribavirin monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

Kliniske studier med ribavirin hos voksne

Bruken av ribavirin i kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b ble undersøkt i flere kliniske studier. Inkluderte pasienter til disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved positiv HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og unormal ALAT i serum.

Naive pasienter

Tre studier undersøkte bruken av interferon hos naive pasienter, to med ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle studiene varte behandlingen i ett år etterfulgt av seks måneders oppfølging. Den vedvarende behandlingsresponsen på slutten av oppfølgingsperioden var signifikant økt når ribavirin ble gitt i tillegg til interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

I de kliniske studiene C95-132 og I95-143, viste ribavirin + interferon alfa-2b kombinasjonsterapi seg å være signifikant mer effektivt enn interferon alfa-2b monoterapi (fordobling i vedvarende respons). Kombinasjonsterapi reduserte også andelen som fikk residiv.

I den kliniske studien C/I98-580 ble 1 530 naive pasienter behandlet i ett år med et av de følgende kombinasjonsregimene:

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) (n = 511).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) (n = 514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) (n = 505).

I denne studien var kombinasjonen av ribavirin og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av ribavirin og interferon alfa-2b, spesielt hos pasienter infisert med genotype 1. Vedvarende behandlingsrespons ble vurdert utfra responsraten seks måneder etter avsluttet behandling.

HCV genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer, som det er kjent at påvirker responsraten. Responsraten i denne studien viste seg imidlertid også å være avhengig av ribavirindosen som ble gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de pasienter som fikk > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dose til en normalpasient på 75 kg), uavhengig av genotype eller virusmengde, viste det seg at responsraten var signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk $\leq 10,6$ mg/kg ribavirin (**Tabell 6**), mens responsraten hos pasienter som fikk > 13,2 mg/kg ribavirin var enda høyere.

Tabell 6 Vedvarende responsrater av Ribavirin + peginterferon alfa-2b (med hensyn på ribavirindose [mg/kg], genotype og virusmengde)				
HCV genotype	Ribavirindose (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %

	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 til 0,5 mikrogram/kg)

I/R Ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **Tabell 7**. Studie 1 (RIBAVIRIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten ribavirin (800 mg/dag) pluss peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uke) eller ribavirin (800 mg/dag) pluss interferon alfa-2b (3 MIU TIW) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten ribavirin (800-1 200 mg/dag basert på vekt) pluss peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uke, basert på vekt) eller ribavirin (800-1 200 mg/dag, basert på vekt) pluss interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde < 800 000 IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

Tabell 7 Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

	Studie 1			Studie 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uke)	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi ^a	Ribavirin (800-1 200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uke)	Ribavirin (800-1 200 mg) ^d + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-verdi basert på chi-square test.

c: pasienter < 75 kg fikk 100 µg/uke peginterferon alfa 2-b og pasienter ≥ 75 kg fikk 150 µg/uke peginterferon alfa-2b.

d: Ribavirindose var 800 mg for pasienter < 60 kg, 1 000 mg for pasienter 60-75 kg, og 1 200 mg for pasienter > 75 kg.

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

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

Histologisk respons

Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-skåren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant non-respondere. Når det gjelder aktivitet viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring og ingen ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant bedre hos pasienter infisert med HCV Genotype 3.

Gjenbehandling av tilbakefallspasienter med kombinasjonsbehandling med ribavirin og interferon alfa-2b

To studier undersøkte bruken av ribavirin og interferon alfa-2b som kombinasjonsbehandling av tilbakefallspasienter (C95-144 og I95-145); 345 kroniske hepatittpasienter som hadde hatt tilbakefall etter tidligere interferonbehandling ble behandlet i seks måneder med oppfølging i ytterligere seks måneder. Kombinasjonsbehandling med ribavirin og interferon alfa-2b resulterte i en vedvarende virologisk respons som var ti ganger høyere enn med interferon alfa-2b alene (49 % mot 5 %, $p < 0,0001$). Denne fordelten ble opprettholdt uansett standard responsprediktorer av interferon alfa-2b som virusnivå, HCV-genotype og histologisk oppfølging.

Langtidseffektdata - voksne

I to store oppfølgingsstudier ble 1 071 pasienter og 567 pasienter inkludert etter behandling i tidligere studier med henholdsvis ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) og ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) for å evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og for å vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. Henholdsvis 462 og 327 pasienter fullførte minst 5 år av langtidsoppfølging. Tolv av 492 vedvarende respondere og kun 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i løpet av denne studien.

Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % CI: 95-99 %) for pasienter som mottar ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin).

SVR etter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert, med eller uten ribavirin) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske tilfeller hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

Kliniske studier med Ribavirin hos barn og ungdom:

Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA (målt av et sentralt laboratorium ved hjelp av en forskningsbasert RT-PCR-analyse) ble inkludert i to multisenterstudier, og fikk ribavirin 15 mg/kg per dag pluss interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 ganger ukentlig i 1 år etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % mannlige, 80 % kaukasiere og 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 år. Den inkluderte populasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene var de vedvarende virologiske responsratene hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne. På grunn av mangel på data i disse to multisenterstudiene med barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensialet for bivirkninger, må nytte/risiko av kombinasjonen av ribavirin og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se punkt 4.1. 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **Tabell 8**.

Tabell 8	Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom
	Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 ganger i uken
Total respons ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Antall (%) pasienter

^aDefinert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR-analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

Effektdata over lengre tid - Barn og ungdom

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i de to tidligere nevnte multisenterstudiene. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 % (51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med ribavirin, resulterte i langtids fjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarsinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrasjon av en enkeltdose (gjennomsnittlig $T_{max} = 1,5$ timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (enkeltdosehalveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er omfattende, cirka 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid cirka 45 %-65 %, trolig på grunn av "first pass" metabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og $AUC_{0-\infty}$ etter inntak av enkeltdoser på 200-1 200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5 000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Ribavirin har vist seg å gi høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både AUC og C_{max}). Dette kan skyldes den høye "first pass" metabolismen og overføring innen og mellom blodkompartiment.

Transport av ribavirin i ikke-plasma kompartiment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en e_s -lignende nukleosidlikevektstransportør. Denne typen transportører finnes på så å si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i fullblod:plasma er ca. 60:1. Overskuddet av ribavirin i fullblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene.

Ribavirin har to ruter for metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsvei og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazolkarboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitt utskilles via nyrene.

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort $AUC_{12\text{ timer}}$ i forhold til etter enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter cirka fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 2 200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminasjon fra ikke-plasma kompartiment.

Overføring til sædvæsken: Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient, er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Effekt av matinntak: Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold (AUC_{0-t} og C_{max} økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. I den pivotale kliniske effektstudien ble pasientene informert om å ta ribavirin samtidig med måltid for å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Nyrefunksjon: Farmakokinetikken av enkeltdoser ribavirin var endret (økt AUC_{0-t} og C_{max}) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

Leverfunksjon: Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering A, B eller C) ligner den som er sett hos normale kontroller.

Eldre (≥ 65 år): Spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

Populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med spredte innsamlede serumkonsentrasjonsverdier fra fire kontrollerte kliniske studier. Den derfra utledede clearancemodellen viste at kroppsvekt, kjønn, alder og serumkreatinin var de viktigste variablene. Clearance var ca. 20 % høyere for menn enn for kvinner. Clearance økte som funksjon av kroppsvekt og sank fra og med 40 års alderen. Effekter av disse variablene på ribavirinclearance ser ut til å være av begrenset klinisk betydning på grunn av den betydelige residualvariabiliteten som ikke forklares av modellen.

Barn og ungdom:

Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for ribavirin og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **Tabell 9**. Farmakokinetikken til ribavirin og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

Tabell 9 Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdose farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Ribavirin administrert til barn eller ungdom med kronisk hepatitt C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² tre ganger per uke (n = 54)
T_{max} (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

* AUC_{12} (ng.time/ml) for Ribavirin; AUC_{0-24} (IU.time/ml) for interferon alfa-2b

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ribavirin: Ribavirin er vist å være embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter hvor det er studert ved doser vesentlig lavere enn den anbefalte humane dosen. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og magetarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter fikk rotteunger dosert fra dag 7 til 63 etter fødselen med 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin, en doserelatert reduksjon i totalvekst som senere viste seg som en liten reduksjon i kroppsvekt, lengde fra hode til rumpe og benlengde. På slutten av rekonvalesensperioden var tibiale og femorale endringer minimale, men generelt statistisk signifikante sammenlignet med kontroller med hanrotter ved alle dosenivåer og hos hunrotter dosert med de to høyeste dosene sammenlignet med kontroller. Ingen histopatologiske effekter på ben ble sett. Ingen ribavirineffekter ble sett på nevrologisk adferdsutvikling eller reproduktiv utvikling. Plasmakonsentrasjoner oppnådd hos rotteunger var under humane plasmakonsentrasjoner ved terapeutisk dose.

Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppstår kort tid etter innledning av doseringen, men reverseres raskt etter at behandlingen avbrytes.

I 3 og 6 måneders-studier med mus for å undersøke Ribavirins induerte effekter på testikler og spermier, oppsto spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemisk eksponering vesentlig under det man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert toksisitet i testiklene i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 *in vitro* transformasjonstester. Gentoksisk aktivitet ble observert i muselymfomtester, og ved doser på 20-200 mg/kg i en mikronukleus test på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppsto hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter.

Konvensjonelle karsinogenstudier hos gnagere med lav eksponering sammenlignet med hos mennesker under terapeutiske forhold (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus) viste ikke tumorfremkallende egenskaper hos ribavirin. Videre fremkalte ikke ribavirin tumorer ved den maksimalt tolererte dosen på 300 mg/kg (plasma eksponeringsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26 ukers karsinogenstudie med den heterozygote p53 (+/-) musemodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

Ribavirin pluss interferon: Administrasjon av ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ga ingen effekter utenom de som tidligere er sett med de aktive substansene alene. Den viktigste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Filmbrasjerte tabletter inneholder:
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Krysspovidon
Kolloid silisiumoksid
Magnesiumstearat
Filmbrasjering:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Macrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ribavirin BioPartners filmdrasjerte tabletter er pakket i blisterpakning som består av polyvinylklorid (PVC)/polyvinylidenklorid (PVdC) og aluminiumsfolie.

Pakker med 84, 112, 140 og 168 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/626/001	84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/626/002	112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/626/003	140 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/626/004	168 filmdrasjerte tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 06. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som beskrevet i versjon 5, datert 27 april 2009 presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Ikke relevant. Søknaden er basert på et referanselegemiddel hvor det ikke er identifisert sikkerhetsbetyrninger som krever ytterligere risikominimerende aktiviteter.

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

Innsending av PSUR skal skje samtidig som PSUR for referanseproduktet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

A. MERKING

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytteremballasjen

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver Ribavirin BioPartners filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
140 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/626/001 (84 filmdrasjerte tablett)
EU/1/10/626/002 (112 filmdrasjerte tablett)
EU/1/10/626/003 (140 filmdrasjerte tablett)
EU/1/10/626/004 (168 filmdrasjerte tablett)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ribavirin BioPartners

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

Blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biopartners GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdrasjerte tabletter ribavirin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi deg videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ribavirin BioPartners er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Ribavirin BioPartners
3. Hvordan du bruker Ribavirin BioPartners
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ribavirin BioPartners
6. Ytterligere informasjon

1. HVA RIBAVIRIN BIOPARTNERS ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Ribavirin BioPartners inneholder virkestoffet ribavirin. Ribavirin BioPartners stopper formeringen av mange typer virus, inklusive hepatitt C-virus. Ribavirin BioPartners må ikke brukes uten interferon alfa-2b, dvs. Ribavirin BioPartners må ikke brukes alene.

Tidligere ubehandlede pasienter:

Kombinasjonen av Ribavirin BioPartners med interferon alfa-2b brukes til behandling av pasienter som er 3 år og eldre med kronisk hepatitt C (HCV)-infeksjon. For barn og ungdom som veier mindre enn 47 kg er en mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Tidligere behandlede voksne pasienter:

Kombinasjonen av Ribavirin BioPartners med interferon alfa-2b brukes til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C, som tidligere har hatt nytte av behandling med et alfa-interferon alene, men som har fått sykdommen tilbake.

Det foreligger ikke data på sikkerhet og effekt ved bruk av ribavirin sammen med andre former for interferoner (dvs. ikke alfa-2b).

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners er ikke anbefalt til bruk hos pasienter under 3 år.

Bruk ikke Ribavirin BioPartners

Hvis følgende gjelder deg eller barnet du har omsorg for, **ikke ta** Ribavirin BioPartners og **informér legen din** dersom du:

- er **allergisk** (overfølsom) overfor ribavirin eller et av de andre innholdsstoffene i Ribavirin BioPartners (se avsnitt 6, "Ytterligere informasjon").
- er **gravid eller planlegger å bli gravid** (se avsnittet "Graviditet og amming").
- har en alvorlig medisinsk tilstand som gjør at du er svært svak, inkludert alvorlig nyresykdom.
- ammer.
- har tidligere hatt alvorlige hjerteproblemer, eller har hatt problemer med hjertet i de siste 6 månedene.
- har hatt alvorlige leverproblemer som ikke har vært forbundet med hepatitt C.

- har hatt en blodsykdom, for eksempel anemi (lavt blodtall), talassemi eller sigdcelleanemi.
- har tidligere hatt autoimmun sykdom eller lider av autoimmun hepatitt, eller tar andre medisiner som svekker immunsystemet ditt (som beskytter deg mot infeksjoner og visse sykdommer).

Barn og ungdom må ikke få kombinasjonsbehandling med Ribavirin BioPartners og alfainterferoner hvis det tidligere har vært tilfeller av alvorlige nervøse eller mentale problemer slik som alvorlig depresjon, selvmordstanker eller tidligere har forsøkt å begå selvmord.

Informér legen din hvis du tidligere har hatt noen andre alvorlige sykdommer.

Husk: Les også avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedlegget til interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandling med Ribavirin BioPartners.

Vis forsiktighet ved bruk av Ribavirin BioPartners

Søk **umiddelbart** medisinsk hjelp dersom du får symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (slik som pustebesvær, pipende pust eller hudutslett) i løpet av behandlingen.

Barn og ungdom som veier mindre enn 47 kg:

Bruken av Ribavirin BioPartners tabletter er ikke anbefalt.

Du bør **informere legen din** dersom du eller barnet du har omsorg for:

- er en voksen som har eller har hatt alvorlige **nervøse eller mentale lidelse**, forvirring, bevisstløshet eller har hatt **selvmordstanker** eller tidligere har **forsøkt å begå selvmord**, eller tidligere har misbrukt stoff (f.eks., alkohol eller narkotika).
- har hatt **depresjon** eller utviklet symptomer forbundet med depresjon (for eksempel følelse av tristhet, nedslåtthet etc.) mens du har vært behandlet med Ribavirin.
- er en kvinne i **fruktbar** alder (se avsnitt "Graviditet og amming").
- er en **mann** og din kvinnelige partner er i fruktbar alder (se avsnitt "Graviditet og amming").
- tidligere har hatt alvorlige **hjerteproblemer** eller har **hjertesykdom**.
- er over **65 år** eller hvis du har **nyreproblemer**.
- har eller har hatt noen **alvorlig sykdom**.
- har **skjoldbruskkjertel**problemer.

Under behandling med Ribavirin i kombinasjonsbehandling med alfainterferon er det rapportert **tann- og tannkjøttforstyrrelser**, som kan føre til tap av tenner. I tillegg er det rapportert **tørr munn** som kan ha en skadelig effekt på tenner og membraner i munnen ved langtidsbehandling med kombinasjonsbehandling med ribavirin og alfainterferon. Du bør pusse tennene dine grundig to ganger daglig og ha jevnlig tannundersøkelser. I tillegg har enkelte pasienter opplevd **brekninger**. Hvis du har denne reaksjonen må du sørge for å skylle munnen grundig etterpå.

Under kombinasjonsbehandling med Ribavirin BioPartners og alfainterferoner kan pasienter oppleve **øye problemer** eller synstap i sjeldne tilfeller. Dersom du får ribavirin og et alfainterferon i kombinasjonsbehandling, bør du gjennomgå en øyeundersøkelse. Enhver pasient som klager på reduksjon eller tap av syn må raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Pasienter med eksisterende øyesykdom (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati) bør gjennomgå periodiske øyeundersøkelser under kombinasjonsbehandling med ribavirin og et alfainterferon.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin og et alfainterferon bør avsluttes hos pasienter som utvikler ny eller forverret øyesykdom.

Husk: Les også avsnittet "Vis forsiktighet" i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandlingen.

Bruk av andre legemidler sammen med Ribavirin BioPartners

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet du har omsorg for:

- bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.
- får azatioprin i kombinasjon med ribavirin og pegylerede alfainterferoner og derfor kan ha økt risiko for å utvikle alvorlige blodsykdommer.

- er infisert med både **humant immunsviktvirus** (HIV-positiv) og **hepatitt C-virus** (HCV) og behandles med anti-HIV legemidler – [nukleosid revers transkriptasehemmere (**NRTI**)] og/eller høyaktiv antiretroviral behandling (**HAART**):
 - Samtidig bruk av Ribavirin BioPartners med alfainterferon og et anti-HIV legemiddel kan øke risikoen for melkesyreoverskudd, leversvikt og utvikling av unormale blodverdier (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, enkelte hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke klarlagt at Ribavirin BioPartners vil påvirke hvordan disse legemidlene virker. Derfor vil blodet ditt testes regelmessig for å sikre at HIV-infeksjonen ikke blir verre. Hvis den blir verre vil legen din avgjøre om behandlingen din med Ribavirin BioPartners skal endres eller stanses. I tillegg kan pasienter som får **zidovudin** sammen med **ribavirin** i kombinasjon med **alfainterferoner**, ha en større risiko for å utvikle anemi (lavt antall røde blodceller). Samtidig bruk av zidovudin og ribavirin i kombinasjon med alfainterferoner er derfor ikke anbefalt.
 - På grunn av risikoen for laktacidose (oppbygning av melkesyre i kroppen) og bukspyttkjertelbetennelse er bruken av **ribavirin og didanosin** ikke anbefalt og bruken av **ribavirin og stavudin** bør unngås.
 - Pasienter med samtidig infeksjon og med langt fremskreden leversykdom som får HAART kan ha økt risiko for forverret leverfunksjon. Risikoen i denne undergruppen av pasienter kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Husk: Les avsnittet om ”Bruk av andre legemidler” i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandling.

Inntak av Ribavirin BioPartners sammen med mat og drikke

Ribavirin BioPartners må tas sammen med mat.

Graviditet og amming

Dersom du er **gravid**, må du ikke ta Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners kan påføre ditt ufødte barn (embryo) stor skade.

Både kvinnelige og mannlige pasienter ta **særlige forsiktighetsregler** i deres seksuelle aktiviteter hvis det er muligheter for at graviditet kan oppstå.

- **Jente** eller **kvinne** i fertil alder:
Du skal ha negativ graviditetstest før behandlingen begynner, og hver måned under behandlingsforløpet, samt i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal du diskutere med legen din.
- **Menn:**
Du skal ikke ha sex med en gravid kvinne uten å **bruke kondom**. Dette vil redusere sjansen for at ribavirin kommer inn i kvinnens kropp.
Hvis den kvinnelige partneren ikke er gravid nå, men er i fertil alder, skal hun som en forholdsregel ta graviditetstest hver måned under behandlingen, og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
Du eller din kvinnelige partner må bruke effektiv prevensjonsmiddel den tiden du tar Ribavirin BioPartners og i 7 måneder etter avsluttet behandlingen. Dette skal diskuteres med legen din (se avsnitt ”Bruk ikke Ribavirin BioPartners”).

Dersom du er en kvinne som **ammer**, må du ikke ta Ribavirin BioPartners. Avslutt ammingen før du begynner å ta Ribavirin BioPartners.

Kjøring og bruk av maskiner

Ribavirin BioPartners påvirker ikke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner, men interferon alfa-2b kan gjøre det. Du må ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trett, søvnig eller forvirret av denne behandlingen.

3. HVORDAN DU BRUKER RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Generell informasjon om å ta Ribavirin BioPartners:

Hvis barnet du har omsorg for er **under 3 år**, gi ikke legemidlet.

Bruk alltid Ribavirin BioPartners slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ikke ta mer enn den anbefalte dosen og ta medisinen så lenge som den er forskrevet. Legen din har fastsatt den korrekte dosen av Ribavirin BioPartners basert på hvor mye du eller barnet du har omsorg for veier.

Standard blodprøver vil bli tatt for å undersøke blodet, nyrene og leverfunksjonen din.

- Det vil regelmessig bli tatt prøver av blodet ditt slik at legen din skal vite om behandlingen virker.
- Avhengig av resultatene fra disse prøvene kan legen din endre/tilpasse antall harde tabletter du eller barnet du har omsorg for skal ta, foreskrive en annen pakningsstørrelse av Ribavirin BioPartners og/eller endre varigheten av behandlingen.
- Hvis du har eller utvikler alvorlig nyre- eller leverproblemer, vil behandlingen avbrytes.

Den vanlige dosen, som avhenger av hvor mye pasienten veier, er vist i tabellen under:

1. Se etter raden som viser hvor mye den voksne eller barnet/ungdommen veier.
Husk: Hvis barnet er under 3 år, gi ikke legemidlet.
2. Les videre på den samme raden for å se hvor mange tabletter som skal tas.
Husk: Hvis legens instruksjoner er forskjellig fra antallet i tabellen under, følg legens instruksjoner.
3. Hvis du har spørsmål om dosen, spør legen din.

Ribavirin BioPartners filmdrasjerte tabletter til oral bruk - dose basert på kroppsvekt		
Hvis den voksne veier (kg)	Vanlig daglig Ribavirin BioPartners-dose	Antall 200 mg tabletter
< 65	800 mg	2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden
65 – 80	1000 mg	2 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden
81 - 105	1200 mg	3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden
> 105	1400 mg	3 tabletter om morgenen og 4 tabletter om kvelden
Hvis barnet/ungdommen veier (kg)	Vanlig daglig Ribavirin BioPartners-dose	Antall 200 mg tabletter
47 – 49	600 mg	1 tablett om morgenen og 2 tabletter om kvelden
50 – 65	800 mg	2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden
> 65	<i>se voksendose og korresponderende antall filmdrasjerte tabletter</i>	

Ta din foreskrevne dose oralt sammen med vann og i forbindelse med et måltid. De filmdrasjerte tablettene må ikke tygges. For barn eller ungdom som ikke kan svelge tablett, er ribavirin mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Husk: Ribavirin BioPartners skal kun brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b ved hepatitt C-virusinfeksjon. For å få fullstendig informasjon, les også avsnittet "Hvordan du bruker" i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b.

Legemidler med interferoner som brukes i kombinasjon med Ribavirin BioPartners, kan forårsake uvanlig tretthet. Hvis du injiserer legemidlet selv eller gir det til et barn, gjør det ved sengetid.

Dersom du tar for mye av Ribavirin BioPartners

Informér legen eller apoteket umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Ribavirin BioPartners

Dersom du injiserer legemidlet selv, eller er omsorgsperson for et barn som tar Ribavirin BioPartners i kombinasjon med interferon alfa-2b, ta/administrer den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom du glemmer å ta Ribavirin BioPartners en hel dag, må du rådføre deg med legen din. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Les "Mulige bivirkninger"-avsnittet i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b.

Som alle legemidler kan Ribavirin BioPartners i kombinasjon med alfainterferoner forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart hvis noen av følgende bivirkninger oppstår under behandling med Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b:

Psykatri og sentralnervesystemet:

Noen personer blir deprimert når de bruker ribavirin i kombinasjonsbehandling med et interferon, og i noen tilfeller har pasienter hatt tanker om å true andre på livet, selvmordstanker eller aggressiv oppførsel (noen ganger rettet mot andre). Noen pasienter har faktisk tatt selvmord. Søk øyeblikkelig hjelp dersom du oppdager at du blir deprimert eller har selvmordstanker eller endret oppførsel. Du bør vurdere spørre et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg å være oppmerksom overfor tegn på depresjon eller endringer i oppførselen din.

Barn og ungdom er spesielt utsatt for å utvikle depresjon når de behandles med ribavirin og interferon alfa. Kontakt legen umiddelbart eller søk hjelp øyeblikkelig dersom de viser noen unormale adferdssymptomer, føler seg deprimerte eller har ønsker om å skade seg selv eller andre.

Vekst og utvikling (barn og ungdom):

I løpet av det året behandlingen med ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b, var det noen barn og ungdommer som ikke vokste eller la på seg så mye som forventet. Noen barn nådde ikke sin forventede høyde innen 1-5 år etter fullført behandling.

Kontakt lege umiddelbart hvis noen av følgende bivirkninger oppstår under behandling med Ribavirin BioPartners i kombinasjon med et alfainterferonprodukt:

- brystsmarter eller vedvarende hoste; endringer i måten hjertet ditt slår, besvimelse
- forvirring, depresjonsfølelse; selvmordstanker eller aggressiv atferd; selvmordsforsøk, tanker om å true andre på livet,
- følelse av nummenhet eller kribling,
- problemer med å sove, tenke eller konsentrasjonsevnen,
- kraftige magesmerter, svart eller tjærelignende avføring, blod i avføring eller urin, smerter i nedre del av ryggen eller siden,
- smertefull eller vanskelig vannlating,
- kraftige neseblødninger,
- feber eller frysninger som forekommer noen få uker etter påbegynt behandling,
- problemer med syn eller hørsel,
- kraftig hudutslett eller rødhet.

Frekvensen av mulige bivirkninger som er listet nedenfor, er definert etter følgende konvensjon:

Svært vanlig	(berører flere enn 1 av 10 brukere)
Vanlige	(berører 1 til 10 av 100 brukere)
Mindre vanlige	(berører 1 til 10 av 1 000 brukere)
Sjeldne	(berører 1 til 10 av 10 000 brukere)
Svært sjeldne	(berører færre enn 1 av 10 000 brukere)
Ikke kjent	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er rapportert med kombinasjonen av ribavirin og et alfainterferonprodukt **hos voksne**:

Svært vanlige rapporterte bivirkninger:

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i en type hvite blodceller (som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- konsentrasjonsvansker, følelse av uro eller nervøsitet, humørsvingninger, føle seg deprimert eller irritabel, følelse av tretthet, problemer med å sovne eller å sove,
- hoste, munntørrhet, faryngitt (sår hals),
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, kvalme, frysninger, virusinfeksjon, oppkast, svakhet,
- tap av appetitt, vekttap, magesmerte,
- tørr hud, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, håravfall, kløe, muskelsmerte, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

Vanlige rapporterte bivirkninger:

- reduksjon i antall røde blodkoagulasjonsceller kalt blodplater som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger, reduksjon i en type hvite blodceller kalt lymfocytter som bekjemper infeksjon, reduksjon av aktivitet i skjoldbruskkjertel (som kan føre til tretthet, depresjon, øke kuldesensitivitet og andre symptomer), overskudd av sukker eller urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet, alvorlig anemi,
- sopp- eller bakterieinfeksjoner, gråting, agitasjon, hukommelsestap, hukommelsvansker, nervøsitet, unormal adferd, aggressiv adferd, sinne, forvirring, mangel på interesse, mentale forstyrrelser, endret sinnstemning, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv, søvnighet, vanskeligheter med å sove, mangel på sexlyst eller mangel på evne til å ha sex, vertigo (svimmel følelse),
- tåkesyn eller unormalt syn, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, tørre eller rennende øyne, endringer i hørsel eller stemme, øresus, øreinfeksjon, øreverk, forkjølelssår (herpes simplex), forandret smakssans, tap av smakssans, blødende tannkjøtt eller munnsår, brennende følelse på tungen, sår tunge, betent tannkjøtt, tannproblemer, migrene, luftveisinfeksjoner, bihulebetennelse, neseblod, tørrhoste, rask pust eller vanskeligheter med å puste, tett eller rennende nese, tørste, tannforstyrrelser,
- bilyder i hjertet (unormale hjertelyder), brystsmerte eller -ubehag, følelse av å besvime, følelse av uvelhet, rødme, økt svette, varmeintoleranse og overdreven svetting, lavt eller høyt blodtrykk, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse, tarmgasser (flatulens), økt appetitt, irritert tykktarm, irritasjon i prostatakjertelen, gulsott (gul hud), løs avføring, smerte rundt ribbeina på høyre side, forstørret lever, mageproblemer, hyppig behov for vannlating, økt urinmengde, urinveisinfeksjon, unormal urin, vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, smertefull menstruasjon, forstyrrelse i eggstokker eller vagina, brystsmerte, erektilt problem,
- unormal hårstruktur, kviser, artritt, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), elveblest, økt eller redusert følelse ved berøring, neglproblem, muskelspasmer, nummen eller kriblende følelse, smerte i lemmene, smerte på injeksjonsstedet, leddsmarter, skjelvende hender, psoriasis, opphovne hender og ankler, overfølsomhet for sollys, utslett med opphøyde flekkvise sår, rødhet i huden eller hudproblem, hovent ansikt, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), spente muskler, svulst (uspesifisert), ustødig gange, forstyrrelse i vannbalansen.

Mindre vanlige rapporterte bivirkninger:

- høre eller se noe som ikke er der,
- hjerteinfarkt, panikkanfall,
- overfølsomhetsreaksjon overfor legemidlet,
- betennelse i bukspyttkjertel, skjelettsmerter, diabetes mellitus,
- muskelsvakhet.

Sjeldne rapporterte bivirkninger:

- anfall (kramper),
- lungebetennelse,
- revmatoid artritt, nyreproblemer,
- mørk eller blodig avføring, intense magesmerter,
- sarkoidose (en sykdom kjennetegnet av vedvarende feber, vekttap, leddsmerte- og hevelse, hudskader og hovne kjertler),
- vaskulitt.

Svært sjeldne rapporterte bivirkninger:

- selvmord.

Bivirkninger rapportert med ikke kjent frekvens:

- tanker om å true andre på livet,
- mani (overdreven eller irrasjonell entusiasme),
- perikarditt (inflammasjon i hjertesekkhinnen), perikardvæske [en væskeansamling som oppstår mellom perikardet (hjertesekkhinnen) og selve hjertet].

Følgende bivirkninger er rapportert hos barn og ungdom som tar ribavirin og interferon alfa-2b

Svært vanlige rapporterte bivirkninger:

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon nøytrofile (som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- reduksjon i aktivitet av skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer),
- føle seg deprimert eller irritabel, føle at man skal kaste opp, følelse av uvelhet, humørsvingninger, tretthetsfølelse, problemer med å sovne eller å sove, virusinfeksjon, svakhet,
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, tap av eller økt appetitt, vekttap, reduksjon i vekstshastigheten (høyde og vekt), smerte rundt ribbeina på høyre side, faryngitt (sår hals), frysninger, magesmerter, oppkast,
- tørr hud, hårfall, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, kløe, muskelsmerter, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

Vanlige rapporterte bivirkninger:

- reduksjon i antall røde blodkoagulasjonsceller kalt blodplater (som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger),
- overskudd av triglyserider i blodet, overskudd av urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, økning i aktivitet av skjoldbruskkjertelen (som kan føre til nervøsitet, varmeintoleranse og overdreven svetting, vekttap, hjertebank, skjelving),
- agitasjon, sinne, aggressiv adferd, adferdsforstyrrelser, konsentrasjonsvansker, følelsesmessig ustabilitet, besvime, følelse av angst eller nervøsitet, føle seg kald, føle seg forvirret, føle seg rastløs, føle seg trett, mangel på interesse eller konsentrasjon, humørforandringer, smerte, dårlig søvnkvalitet, søvngjengeri, selvmordsforsøk, vanskeligheter med å sove, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv,
- bakterieinfeksjon, forkjølelse, soppinfeksjon, unormalt syn, tørre eller rennende øyne, øreinfeksjon, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, forandret smakssans, endringer i stemmen din, forkjølelsessår, hoste, betennelse i tannkjøttet, neseblod, irritasjon i nese, smerte i munnen, faryngitt (sår hals), rask pust, luftveisinfeksjon, flassende lepper og sprekker i munnviken, kortpustethet, bihulebetennelse, nysing, munnsår, sår tunge, tett eller rennende nese, smerte i halsen, tannverk, tannbyll, tannforstyrrelse, vertigo (svimmel følelse), svakhet,

- brystsmerte, rødme, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- unormal leverfunksjon,
- sure oppstøt, ryggsmerte, sengevæting, forstoppelse, forstyrrelse i spiserøret eller endetarmen, inkontinens, økt appetitt, betennelse i slimhinnen i magen og tarmen, mageproblemer, løs avføring,
- urineringsforstyrrelse, urinveisinfeksjon,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, betennelse i vagina, testikkelsmerte, utvikling av mannlige kroppstrekk,
- kviser, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), økt eller redusert følelse ved berøring, økt svette, økte muskelbevegelser, spente muskler, irritasjon og kløe på injeksjonsstedet, smerte i lemmene, neglproblem, nummen eller kriblende følelse, blek hud, utslett med opphøyde flekkvise sår, skjelvende hender, rødhet i huden eller hudproblem, misfarginger i huden, overfølsomhet for sollys, hudsår, hevelser pga overskudd av vann, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), skjelving, svulst (uspesifisert).

Mindre vanlige rapporterte bivirkninger:

- unormal adferd, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt,
- blødning fra slimhinnen som er i kant med overflaten til øyelokket, tåkesyn, døsighet, lysintoleranse, kløende øyne, ansiktsmerte, betennelse i tannkjøttet,
- brystubehag, vanskeligheter med å puste, lungeinfeksjon, neseubehag, lungebetennelse, pipende pust,
- lavt blodtrykk,
- forstørret lever,
- smertefull menstruasjon,
- kløe i endetarmsområde (rundorm eller innvollsorm), vablende eksem (helvetesild), redusert følelse ved berøring, muskelrykninger, hudsmertes, blekhet, hudflassing, rødhet, hevelse.

Forsøk på selvskade er også rapportert hos voksne, barn og ungdom.

Ribavirin BioPartners i kombinasjon med alfainterferonprodukter kan også forårsake:

- aplastisk anemi (en tilstand hvor kroppen stoppet eller reduserte produksjonen av røde blodceller: Dette kan forårsake alvorlig anemi, og symptomene omfatter uvanlig tretthet og mangel på energi,
- vrangforestillinger,
- infeksjon i øvre og nedre luftveier,
- inflammasjon i bukspyttkjertelen,
- alvorlige utslett som kan være forbundet med blemmer i munnen, nesene, øynene og andre mukøse membraner (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome), toksisk epidermal nekrolyse (blemmedannelse og avskalling av øverste lag av huden).

Følgende andre bivirkninger er også blitt rapportert i kombinasjon med ribavirin og et alfainterferon produkt:

- unormale tanker, høre eller se noe som ikke er tilstede, endret mental status, desorientering,
- angioødem (hevelser i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller halsen som kan føre til vanskeligheter med å svelge eller puste), slag (cerebrovaskulære hendelser),
- Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (en autoimmun inflammatorisk sykdom som påvirker øynene, huden og membranene i øret, hjernen og ryggmargen),
- bronkokonstriksjon og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som rammer hele kroppen), konstant hoste,
- øyeproblemer inkludert skade på retina, retinal arterieokklusjon, betennelse i den optiske nerve, hevelse av øyet og bomullseksudat (hvite flekker på retina),
- forstørret bukrområde, halsbrann, problemer med tarmbevegelsen eller smertefull tarmbevegelse,
- akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria (elveblest), blåmerker, intense smerter i lemmene, legg- eller lårmerte, tap av bevegelsesrekkevidde, stivhet, sarkoidose (en sykdom kjennetegnet ved vedvarende feber, vekttap, leddsmertes og hevelser, hudflerrer og hovne kjertler).

Ribavirin Biopartners i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også forårsake:

- mørk, uklar eller unormalt farget urin,
- vanskeligheter med å puste, endring i hvordan hjertet ditt slår, brystsmerte, smerte nedover venstre arm, kjevesmerte,
- tap av bevissthet,
- tap av evnen til å bruke ansiktmusklene, slapphet eller fullstendig tap av ansiktsmuskelkraften, tap av berøringsfølelse,
- synstap.

Du eller din omsorgsperson må ringe legen umiddelbart hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Dersom du er en **voksen pasient med samtidig HCV- og HIV-infeksjon og får anti-HIV behandling**, kan tillegg av Ribavirin BioPartners og peginterferon alfa-2b øke risikoen din for forverret leverfunksjon, høyaktiv antiretroviral behandling (HAART) og øke risikoen din for laktacidose, leversvikt og utvikling av blodforstyrrelser (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, visse typer hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater) (NRTI).

Hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon som får HAART, har følgende bivirkninger forekommet med kombinasjonen av ribavirin og peginterferon alfa-2b hos (ikke nevnt under bivirkninger hos voksne):

- redusert appetitt,
- ryggsmerte,
- reduksjon i CD4-lymfocytter,
- mangelfull fettmetabolisme,
- hepatitt,
- smerter i lemmene
- oral candidainfeksjon (oral trøske),
- diverse avvik i blod-laboratorieverdier.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Ribavirin BioPartners etter utløpsdatoen som er angitt på den ytterkartongen.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke Ribavirin BioPartners uten å rådføre deg med legen din eller apoteket hvis du oppdager forandringer i utseendet av tablettene.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Ribavirin BioPartners

Virkestoff er ribavirin.

En filmdrasjert tablett inneholder 200 mg ribavirin.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjernen: Mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, povidon K25, kolloidal silika, magnesiumstearat.
- Tablettdrasjeringen: Hypromellose, macrogol, titandioksid.

Hvordan Ribavirin BioPartners ser ut og innholdet i pakningen

Ribavirin BioPartners er en rund, hvit filmdrasjert tablett som er rundet på oversiden og undersiden. Ribavirin BioPartners leveres i forskjellige pakningsstørrelser med 84, 112, 140 eller 168 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Tyskland

Tel.: +49 (0)7121 948 7756

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised