

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett Ribavirin BioPartners innehåller 200 mg ribavirin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Rund, vit, bikonvex, filmdragerad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ribavirin BioPartners är indicerat för behandling av kronisk hepatit C-virusinfektion (HCV) hos vuxna, barn 3 år och äldre och ungdomar och ska endast användas i kombination med interferon alfa-2b. Ribavirin ska inte användas som monoterapi.

Det finns ingen information om säkerhet och effekt för behandling med Ribavirin tillsammans med andra former av interferoner än alfa-2b.

Tidigare obehandlade patienter

Vuxna patienter: Ribavirin BioPartners är indicerat i kombination med interferon alfa-2b för behandling av vuxna patienter med alla typer av kronisk hepatit C, med undantag av genotyp 1, som inte tidigare behandlats, som inte har dekompenenserad leverfunktion, som har förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), som har påvisbart hepatit C virus ribonukleinsyra HCV-RNA (se avsnitt 4.4).

Barn 3 år och äldre och ungdomar: Ribavirin BioPartners är avsett att användas i kombination med interferon alfa-2b, för behandling av barn som är tre år och äldre och ungdomar, med alla typer av icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, med undantag av genotyp 1, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för serum HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning. Det är osäkert om denna tillväxthämning är reversibel. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Patienter med tidigare behandlingssvikt

Vuxna patienter: Ribavirin BioPartners är indicerat i kombination med interferon alfa-2b för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som tidigare svarat på interferon alfa monoterapi (med normalisering av ALAT vid behandlingens slut) men som därefter recidiverat (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av hepatit C.

Ribavirin BioPartners måste användas i kombination med interferon alfa-2b.

Se även produktresumén för interferon alfa-2b beträffande förskrivningsinformation för respektive läkemedel.

Dosering

Dosen av Ribavirin BioPartners beror på patientens kroppsvikt. Ribavirin BioPartners tabletter ska ges peroralt varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll) tillsammans med föda.

Vuxna patienter

Dosen av Ribavirin BioPartners baseras på patientens kroppsvikt (**Tabell 1**).

Ribavirin BioPartners skall användas i kombination med interferon alfa-2b (3 miljoner internationella enheter (MIE) tre gånger per vecka). Valet av kombinationsbehandling baseras på patientens förutsättningar. Behandlingen ska väljas med hänsyn till kombinationsbehandlingens förväntade effekt och säkerhet hos den enskilda patienten (se avsnitt 5.1).

| Patientens vikt (kg) | Daglig dos Ribavirin BioPartners | Antal 200 mg filmdragerade 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 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 3 kväll

c: 3 morgon, 3 kväll

d: 3 morgon, 4 kväll

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

Baserat på resultaten från kliniska studier rekommenderas att patienterna behandlas i minst sex månader. I de kliniska studier där patienter behandlades i ett år var det osannolikt att de patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter sex månaders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgränsen) skulle behålla ett virologiskt svar (HCV-RNA under nedre gräns sex månader efter avslutad behandling).

Behandlingsduration – Tidigare obehandlade patienter

- Genotyp Non-1: Beslutet att förlänga behandlingen till ett år hos patienter med negativ HCV-RNA efter sex månaders behandling ska baseras på andra prognostiska faktorer (t.ex. ålder > 40 år, manligt kön, överbryggande fibros).

Behandlingsduration – Förnyad behandling

- Genotyp 1: Behandlingen skall fortsättas i ytterligare 6 månader (dvs. totalt ett år) hos patienter med negativ HCV-RNA efter sex månaders behandling.
- Genotyp Non-1: Beslutet att förlänga behandlingen till ett år hos patienter med negativ HCVRNA efter sex månaders behandling ska baseras på andra prognostiska faktorer (t.ex. ålder > 40 år, manligt kön, överbryggande fibros).

Barn 3 år och äldre och ungdomar:

Obs: För patienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja filmdragerade tabletter finns ribavirin oral lösning och ska användas om det är lämpligt.

Dosering till barn och ungdomar baseras på kroppsvikt för Ribavirin BioPartners och på kroppsyta för interferon alfa-2b.

Dosering vid kombinationsbehandling med interferon alfa-2b:

I kliniska studier på denna patientgrupp användes ribavirin och interferon alfa-2b i doser om 15 mg/kg/dag respektive 3 miljoner internationella enheter (MIE)/m² tre gånger per vecka (**Tabell 2**).

| Patientens vikt (kg) | Daglig dos Ribavirin BioPartners | Antal 200 mg filmdragerade tabletter |
|----------------------|---|--------------------------------------|
| 47-49 | 600 mg | 3 tabletter ^a |
| 50-65 | 800 mg | 4 tabletter ^b |
| > 65 | Se tabellen för vuxendosering (Tabell 1) | |

^a1 morgon, 2 kväll

^b2 morgon, 2 kväll

Behandlingsduration för barn och ungdomar

- Genotyp 2 eller 3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Dosjustering hos alla patienter

Om allvarliga biverkningar eller laboratorieavvikelser uppkommer under behandling med ribavirin och interferon alfa-2b, bör doseringen justeras för varje produkt om så är lämpligt, till dess att biverkningarna avklingar. Riktlinjer för dosjustering utvecklades under de kliniska studierna (se Riktlinjer för dosjustering, **Tabell 3**). Eftersom följsamhet kan ha betydelse för behandlingsresultatet ska dosen hållas så nära den rekommenderade standarddosen som möjligt. En eventuell negativ påverkan på behandlingsresultatet vid en sänkning av ribavirindosen kan inte uteslutas.

| Laboratorievärden | Reducera endast den dagliga dosen Ribavirin BioPartners (se anm. 1) om: | Reducera endast interferon alfa-2b dosen (se anm-2) om: | Avbryt kombinationsbehandlingen när nedanstående testvärde rapporteras** |
|---|---|--|---|
| Hemoglobin | < 10 g/dl | - | < 8,5 g/dl |
| Vuxna: Hemoglobin hos; patienter med anamnes av stabil hjärtsjukdom Barn och ungdomar: ej tillämpligt (se avsnitt 4.4) | ≥2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4 veckors period vid behandling (permanent dosreduktion) | | < 12 g/dl efter 4 veckors dosreduktion |
| Leukocyter | - | < 1,5 x 10 ⁹ /l | < 1,0 x 10 ⁹ /l |
| Neutrofiler | - | < 0,75 x 10 ⁹ /l | < 0,5 x 10 ⁹ /l |
| Trombocyter | - | < 50 x 10 ⁹ /l (vuxna) < 70 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar) | < 25 x 10 ⁹ /l (vuxna) < 50 x 10 ⁹ /l (barn och ungdomar) |
| Bilirubin – direkt | - | - | 2,5 x ÖNG* |
| Bilirubin – indirekt | > 5 mg/dl | - | > 4 mg/dl (vuxna) > 5 mg/dl (i > 4 veckor) (barn och ungdomar behandlade med interferon alfa-2b) |
| Serumkreatinin | - | - | > 2,0 mg/dl |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Kreatininclearance | - | - | Avbryt Ribavirin BioPartners om CrCl < 50 ml/minut |
| Alanin aminotransferas (ALAT) eller Aspartataminotransferas (ASAT) | - | - | 2 x utgångsvärdet och > 10 x ÖNG* eller 2 x utgångsvärdet och > 10 x ÖNG* |

* Övre normalgräns

** Se produktresumén för interferon alfa-2b beträffande dosjustering och seponering.

Anm. 1: Hos vuxna patienter görs en första dosreduktion av Ribavirin BioPartners med 200 mg/dag (utom hos patienter som får 1 400 mg, där dosreduktionen ska vara 400 mg/dag). Om det behövs görs en andra dosreduktion med ytterligare 200 mg/dag. Patienter vars dos av Ribavirin BioPartners reducerats till 600 mg/dag ges en 200 mg tablett på morgonen och två 200 mg tablett på kvällen.

Hos barn och ungdomar som behandlas med Ribavirin BioPartners plus interferon alfa-2b, reducera ribavirindosen till 7,5 mg/kg/dag.

Anm. 2: Hos vuxna, barn och ungdomar som behandlas med Ribavirin BioPartners plus interferon alfa-2b, reducera interferon alfa-2b till halva dosen.

Speciella populationer

Användning vid nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för ribavirin är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av kreatininclearance hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas att njurfunktionen utvärderas hos alla patienter innan behandlingen med ribavirin påbörjas. Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut skall inte behandlas med ribavirin (se avsnitt 4.3). Personer med nedsatt njurfunktion ska följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi. Om serumkreatininet stiger till > 2,0 mg/dl (**Tabell 3**), skall behandlingen med Ribavirin BioPartners och interferon alfa-2b avbrytas.

Användning vid nedsatt leverfunktion: Farmakokinetiken är inte förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Därför behövs ingen dosjustering av ribavirin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning av ribavirin är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenenserad cirros (se avsnitt 4.3).

Användning hos äldre (≥ 65 år): Det verkar inte finnas någon signifikant åldersrelaterad effekt på farmakokinetiken för ribavirin. Emellertid måste njurfunktionen bestämmas innan man administrerar ribavirin (se avsnitt 5.2).

Användning hos patienter under 18 år: Ribavirin kan ges i kombination med interferon alfa-2b till barn (3 år och äldre) och ungdomar. Val av beredningsform baseras på patientens individuella karakteristika (se avsnitt 4.1). Säkerhet och effektivitet av ribavirin med andra former av interferon (t.ex. inte alfa-2b) hos dessa patienter har inte utvärderats.

Patienter samtidigt infekterade med HCV/hiv: Patienter som behandlas med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) samtidigt med ribavirin och interferon alfa-2b kan ha en ökad risk för mitokondriell toxicitet, mjölksyraacidosis och leverdekomensation (se avsnitt 4.4). Se även produktinformationen för antiretrovirala läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Gravida kvinnor (se avsnitten 4.4, 4.6 och 5.3). Behandling med Ribavirin BioPartners får inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart före initieringen av behandlingen.

- Amning.
- Anamnes på allvarlig hjärtsjukdom, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Patienter med allvarliga, försvagande medicinska tillstånd.
- Patienter med kronisk njursvikt, patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut och/eller under hemodialysbehandling.
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B eller C) eller dekompenenserad levercirros.
- Hemoglobinopati (t.ex. talassemi, sicklecellanemi).
- Insättning av peginterferon alfa-2b är kontraindicerat hos patienter med HCV/hiv med cirros och Child-Pugh score ≥ 6 .

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

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

- Autoimmun hepatit eller anamnes på autoimmun sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Psyksiska störningar och centrala nervsystemet (CNS):

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under kombinationsbehandling med ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med ribavirin i kombination med interferon alfa-2b rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psyksiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inkluderande aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symptom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symptom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas hos den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om psykiatriska symptom kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras, rekommenderas att behandlingen med ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd: Om behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av ribavirin och interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med missbruk:

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symptom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under behandling och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symptom och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år.

Bedömning från fall till fall av nytta/risk hos barn:

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning, vars reversibilitet är osäker.
- Risken ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

Baserat på resultat från kliniska studier är användning av ribavirin som monoterapi inte effektiv och Ribavirin skall inte användas som enda medel. Säkerheten och effekt av behandling har enbart fastställts med användning av ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b injektionsvätska.

En leverbiopsi togs på alla patienter i valda studier på kronisk hepatit C före inklusionen, men i vissa fall (dvs patienter med genotyp 2 och 3), är behandling möjlig utan histologisk bekräftelse. Gällande behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi är nödvändig före start av behandlingen.

Hemolys: En minskning av hemoglobinnivåerna till < 10 g/dl observerades hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av barn och ungdomar behandlade med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier. Även om ribavirin inte har några direkta kardiovaskulära effekter, kan anemi associerad med ribavirin leda till försämring av hjärtfunktion eller förvärrande av symptomen på koronarsjukdom eller både och. Ribavirin skall därför administreras med försiktighet till patienter med befintlig hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3). Hjärtstatus skall fastställas innan behandling påbörjas och övervakas kliniskt under behandlingen. Om någon försämring uppträder, skall behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära: Vuxna patienter med anamnes på kronisk hjärtinsufficiens, myokardinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom skall övervakas noggrant. Det rekommenderas att elektrokardiogram tas på patienter med befintliga hjärtabnormiteter före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Akut överkänslighet: Om en akut överkänslighetsreaktion (t.ex. urticaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) uppkommer, skall behandlingen med Ribavirin omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Ögonförändringar: Ribavirin används som kombinationsbehandling med alfainterferon. Retinopati inklusive retinalblödningar, retinalt exsudat, papillödem, optisk neuropati och ocklusion av retinal artär eller ven som kan leda till synförlust har rapporterats vid sällsynta tillfällen vid kombinationsterapi med alfainterferon. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning vid behandlingsstart. Patienter som klagar över försämrad syn eller synförlust måste genomgå en omgående och fullständig ögonundersökning. Patienter som sedan tidigare har oftalmologiska besvär (t ex diabetes eller hypertensionsretinopati) ska genomgå regelbundna oftalmologiska undersökningar

under pågående kombinationsbehandling med alfainterferoner. Kombinationsbehandling med alfainterferoner ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska besvär.

Leverfunktion: Patienter som utvecklar signifikanta avvikelser av leverfunktionen under behandling, skall övervakas noggrant. Avbryt behandlingen hos patienter som utvecklar förlängning av koagulationsmarkörer vilket kan indikera leverdekomensation.

Risk för förvärrad immunosuppression: Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och ribavirin samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av antiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Kompletterande övervakning av tyreoida specifik för barn och ungdomar: Omkring 12 till 21 % av barn som behandlats med ribivarin och interferon alfa-2b (pegylerat och icke pegylerat) utvecklade en ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH). Ytterligare omkring 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med interferon alfa-2b påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med interferon alfa-2b (pegylerat eller icke pegylerat) kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med ribavirin och interferon alfa-2b och under behandling med ribavirin och peginterferon alfa-2b har observerats. Om tyreoidaavvikelser upptäcks ska patientens tyreoidestatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Samtidig HCV-/hivinfektion:

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis:

Försiktighet ska iaktas hos hivpositiva patienter infekterade med HCV som får behandling med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) (speciellt didanosin och stavudin) och interferon alfa-2b/ribavirin. Hos hivpositiva patienter som får en NRTI-behandling ska läkare noggrant övervaka markörer på mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis vid ribavirinbehandling.

Framförallt:

- rekommenderas inte samtidig administrering av Ribavirin BioPartners och didanosin på grund av risken för mitokondriell toxicitet (se avsnitt 4.5).
- bör samtidig administrering av Ribavirin BioPartners och stavudin undvikas för att begränsa risken för överlappande mitokondriell toxicitet.

Leverdekomensation hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion med framskriden cirros:

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion, som kan vara förenat med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin.

Patienter med samtidig infektion, som erhåller både antiretroviralbehandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Hos patienter som går mot att utveckla leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion:

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion och som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och HAART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om majoriteten kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laborativvärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med ribavirin och zidovudin löper dessutom en ökad risk att utveckla anemi; därför rekommenderas inte att man använder ribavirin samtidigt med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4 antal:

Hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion finns begränsade data (N = 25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4 antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttagas vid behandling av patienter med låga CD4 antal.

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Ribavirin BioPartners i kombination med peginterferon alfa-2b.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. De patienter som kräks ska rådas att skölja munnen noggrant efter att de kräcks.

Laboratorietester: Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocyter, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionstester, urinsyra) skall utföras på alla patienter innan behandling påbörjas. Riktlinjer för utgångsvärden som kan betraktas som acceptabla innan behandlingen med Ribavirin påbörjas:

- Hemoglobin Vuxna: ≥ 12 g/dl (kvinnor), ≥ 13 g/dl (män)
 Barn och ungdomar: ≥ 11 g/dl (flickor), ≥ 12 g/dl (pojkar)
- Trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiler $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratorieundersökningar skall utföras vid vecka 2 och 4 av behandlingen samt med regelbundna intervall därefter enligt vad som är kliniskt lämpligt. HCV-RNA ska mätas periodvis under behandling (se avsnitt 4.2).

För fertila kvinnor: För kvinnor skall ett graviditetstest utföras rutinmässigt varje månad under behandlingen och under 4 månader därefter. För kvinnliga partners till män skall ett rutinmässigt graviditetstest utföras månatligen under behandlingen och under sju månader därefter (se avsnitt 4.6).

Urinsyra kan öka med ribavirin på grund av hemolys. Risken för att utveckla gikt skall därför noggrant övervakas hos predisponerade patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resultat av in vitro studier där man använde mikrosomberedning av både human lever och råttlever, tyder inte på någon cytokrom-P450-enzymmedierad metabolism av ribavirin. Ribavirin inhiberar inte cytokrom-P450-enzym. Utifrån toxicitetsstudier finns det inga tecken på att ribavirin inducerar leverenzym. Därför är risken minimal för P450-enzymbaserade interaktioner.

Ribavirin kan, genom sin hämmande effekt på inosinmonofosfatdehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats azatioprin. Användandet av pegylerade alfainterferoner och ribavirin samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att ge ribavirin samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienter som samtidigt använder azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier har utförts med ribavirin i kombination med andra läkemedel, med undantag av peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b och antacida.

Interferon alfa-2b: Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Antacida: Biotillgängligheten för ribavirin 600 mg minskade vid samtidig administrering av ett antacidum innehållande magnesium, aluminium och simetikon. AUC_{0-24} minskade med 14 %. Det är möjligt att den minskade biotillgängligheten i denna studie berodde på fördröjd passage av ribavirin eller modifierat pH. Denna interaktion anses inte vara kliniskt relevant.

Nukleosidanaloger: Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar ribavirin mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosider in vitro. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t ex didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av Ribavirin BioPartners och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Förvärrad anemi förorsakad av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är utredd. Samtidigt användande av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte beroende på en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med känd tidigare zidovudin-inducerad anemi.

På grund av den långa halveringstiden kan möjligheten för interaktioner kvarstå under upp till två månader (fem halveringstider för ribavirin) efter avslutad behandling med ribavirin (se avsnitt 5.2).

Det finns inga bevis för att ribavirin interagerar med hämmare av omvänt transkriptas av ickenukleosidanalogtyp eller proteashämmare.

Motstridiga data rapporteras i litteraturen angående samtidig behandling med abacavir och ribavirin. Vissa studier talar för att patienter med HIV/HCV co-infektion som får abacavir-innehållande ART kan ha lägre responsfrekvens vid behandling med pegylerat interferon och ribavirin. Detta bör övervägas innan abacavir och ribavirin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av Ribavirin BioPartners är kontraindicerad under graviditet.

Prekliniska data:

- Fertilitet: I djurstudier gav ribavirin reversibla effekter på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3).
- Teratogenicitet: Signifikant teratogen och/eller embryocidal potential har påvisats för ribavirin hos alla djurarter på vilka adekvata studier genomförts, vid doser så låga som en tjugondel av den rekommenderade humana dosen (se avsnitt 5.3).
- Genotoxicitet: Ribavirin inducerar genotoxicitet (se avsnitt 5.3).

Kvinnor: Ribavirin skall inte användas av kvinnor som är gravida (se avsnitten 4.3 och 5.3). Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Behandlingen med Ribavirin skall inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart innan behandlingen påbörjas. Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under fyra månader efter att behandlingen är avslutad. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Om graviditet inträffar under behandling eller inom fyra månader efter behandling, skall patienten upplysas om den signifikanta teratogena risken för fostret med ribavirin.

Män och deras kvinnliga partners: Extrem försiktighet skall vidtas för att undvika graviditet hos partners till män som tar Ribavirin (se avsnitten 4.3 och 5.3). Ribavirin ackumuleras intracellulärt och avlägsnas mycket långsamt från kroppen. Det är inte känt om det ribavirin som finns i sperma, utövar

sina potentiella teratogena eller genotoxiska effekter på det humana embryot/fostret. Även om data för ungefär 300 prospektivt uppföljda graviditeter, där fadern varit exponerad för ribavirin, inte har visat en ökad risk för missbildningar jämfört med normalpopulationen, eller något specifikt missbildningsmönster, måste endera män eller deras kvinnliga partners i fertil ålder rådats att använda ett effektivt preventivmedel vid behandling med Ribavirin och sju månader efter behandlingen. Män vars partners är gravida, skall instrueras att använda kondom för att minimera risken att ribavirin överförs till partnern.

Amning: Det är inte känt om ribavirin utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, skall amning avbrytas innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ribavirin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, emellertid kan kombinationen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ha effekt. Patienter som blir trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen, skall alltså avrådas från att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna patienter:

Säkerheten av ribavirin har utvärderats från information från fyra kliniska studier hos patienter som inte tidigare behandlats med interferon (interferonnaiva patienter): två studier med ribavirin i kombination med interferon alfa-2b, två studie med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Patienter som behandlas med interferon alfa-2b och ribavirin efter tidigare recidiv efter behandling med interferon eller som behandlas under en kortare period har troligtvis en bättre säkerhetsprofil än den som beskrivs nedan.

Biverkningarna som tas upp i **Tabell 4** är baserade på erfarenhet från kliniska studier hos vuxna tidigare obehandlade patienter som behandlats i 1 år och på användning efter marknadsföring. Ett visst antal biverkningar som i allmänhet tillskrivs interferonbehandling, men som har rapporterats i samband med behandling av hepatit C (i kombination med ribavirin) har också tagits med som referens i **Tabell 4**. Se även produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och interferon alfa-2b avseende biverkningar som kan bero på monoterapi med interferoner. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Tabell 4 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att ribavirin börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b | |
|--|---|
| Organsystem | Biverkningar |
| Infektioner och infestationer | |
| Mycket vanliga: | Virusinfektion, faryngit |
| Vanliga: | Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit, urinvägsinfektion |
| Mindre vanliga: | Infektion vid injektionsstället, nedre luftvägsinfektion |
| Sällsynta: | Pneumoni* |
| Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper) | |
| Vanliga: | Neoplasm (ospecificerad) |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Mycket vanliga: | Anemi, neutropeni |
| Vanliga: | Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni |

| | |
|---|--|
| Mycket sällsynta: | Aplastisk anaemi* |
| Ingen känd frekvens: | Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura |
| Immunsystemet | |
| Mindre vanliga: | Överkänslighet mot läkemedlet |
| Sällsynta: | Sarcoidos*, reumatoid artrit (debut eller förvärrad) |
| Ingen känd frekvens: | Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulit, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi |
| Endokrina systemet | |
| Vanliga: | Hypotyroidism, hypertyroidism |
| Sällsynta: | Diabetes |
| Metabolism och nutrition | |
| Mycket vanliga: | Anorexi |
| Vanliga: | Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalcemi, dehydrering, ökad aptit |
| Mindre vanliga: | Diabetes, hypertriglyceridemi* |
| Psykiska störningar | |
| Mycket vanliga: | Depression, ångest, emotionell labilitet, insomni |
| Vanliga: | Självmodstankar, psykos, aggressivt beteende, förvirring, agitation, ilska, humörförändring, onormalt beteende, nervositet, sömnstörningar, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet |
| Mindre vanliga: | Självmodsförsök, panikattack, hallucination |
| Sällsynta: | Bipolär sjukdom* |
| Mycket sällsynta: | Självmod* |
| Ingen känd frekvens: | Tankar på mord*, maniska tillstånd*, förändrat sinnestillstånd |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mycket vanliga: | Huvudvärk, yrsel, muntorrhet, nedsatt koncentration |
| Vanliga: | Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, parestesi, dysfoni, smakbortfall, hypoestesi, hyperestesi, hypotoni, somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, smakförändringar |
| Mindre vanliga: | Neuropati, perifer neuropati |
| Sällsynta: | Kramper (konvulsion)* |
| Mycket sällsynta: | Cerebrovaskulär blödning*, cerebrovaskulär ischaemi*, encefalopati*, polyneuropati* |
| Ingen känd frekvens: | Ansiktsförlamning, mononeuropatier |
| Ögon | |
| Vanliga: | Synrubbning, dimsyn, konjunktivit, ögonirritation, ögonsmärta, onormal seende, tårkörtelrubbningar, torra ögon |
| Sällsynta: | Blödningar i retina*, retinopatier (inklusive makulaödem)*, ocklusion i retinalartär*, ocklusion i retinalven*, synnervsneurit*, papillödem*, förlust av synskärpa eller synfält*, retinalt exsudat* |
| Öron och balansorgan | |
| Vanliga: | Vertigo, hörsselförsämring/hörselbortfall, tinnitus, öronsmärtor |
| Hjärtat | |
| Vanliga: | Hjärtklappning, takykardi |
| Mindre vanliga: | Hjärtinfarkt |
| Sällsynta: | Kardiomyopati*, arytmier* |
| Mycket sällsynta: | Kärlkramp* |
| Ingen känd frekvens: | Hjärtsäcksutgjutning*, perikardit* |
| Blodkärl | |
| Vanliga: | Hypotension, hypertension, synkope, rodnad |

| | |
|--|--|
| Sällsynta: | Vaskulit |
| Mycket sällsynta: | Perifer ischemi* |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Mycket vanliga: | Dyspné, hosta |
| Vanliga: | Näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm luftvägar, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion i övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta, improduktiv hosta |
| Mycket sällsynta: | Lunginfiltrat*, pneumonit*, interstitiell pneumonit* |
| Magtarmkanalen | |
| Mycket vanliga: | Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta |
| Vanliga: | Ulcerös stomatit, stomatit, munsår, kolit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, gastroesofagal reflux*, glossit, keilit, bukspänning, blödningar i tandkötet, gingivit, lös avföring, tandsjukdom, förstoppning, flatulens |
| Mindre vanliga: | Pankreatit, munsmärta |
| Sällsynta: | Ischemisk kolit |
| Mycket sällsynta: | Ulcerös kolit* |
| Ingen känd frekvens: | Tandlossning, tandproblem |
| Lever och gallvägar | |
| Vanliga: | Leverförstoring, gulsot, hyperbilirubinemi* |
| Mycket sällsynta: | Levertoxicitet (inklusive dödsfall)* |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Mycket vanliga: | Alopeci, pruritus, torr hud, utslag |
| Vanliga: | Psoriasis, förvärrad psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, nattsveitningar, hyperhidros, dermatit, akne, furunkler, erytem, urtikaria, hudbesvär, blåmärken, ökad svettning, onormal hårstruktur, nagelbesvär* |
| Sällsynta: | Kutan sarkoidos |
| Mycket sällsynta: | Stevens Johnson syndrom*, toxisk epidermal nekrolis*, erytema multiforme* |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | |
| Mycket vanliga: | Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta |
| Vanliga: | Artrit, ryggsmärta, muskelpasmer, smärta i extremitet |
| Mindre vanliga: | Bensmärta, muskelsvaghet |
| Sällsynta: | Rabdomyolys*, myosit* |
| Njurar och urinvägar | |
| Vanliga: | Urineringsbesvär, polyuri, onormal urin |
| Sällsynta: | Njursvikt, njurinsufficiens* |
| Mycket sällsynta: | Nefrotiskt syndrom* |
| Reproduktionsorgan och bröstörtel | |
| Vanliga: | <u>Kvinnor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbingar, dysmenorré, bröstsmärtor, äggstocksbesvär, vaginala besvär. <u>Män</u> : impotens, prostatit, erektil dysfunktion Sexuell dysfunktion (ospecificerad)* |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | |
| Mycket vanliga: | Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, pyrexi, influensaliknande sjukdom, asteni, irritabilitet |
| Vanliga: | Bröstsmärta, obehag i bröstet, perifert ödem, obehagskänsla, smärta vid injektionsstället, onormal känsla, törst |
| Mindre vanliga: | Ansiktsödem |
| Sällsynta: | Nekros vid injektionsstället |
| Undersökningar | |

| | |
|-----------------|-----------------------|
| Mycket vanliga: | Viktminskning |
| Vanliga: | Blåsljud från hjärtat |

* Eftersom ribavirin alltid förskrivs tillsammans med en alfainterferon-produkt och de uppräknade biverkningarna som återspeglar erfarenheterna efter marknadsföringen inte medger kvantifiering av frekvensen, är den frekvens som rapporteras ovan hämtad från kliniska prövningar där man använt ribavirin i kombination med interferon alfa-2b (pegyleerat eller ickepegyleerat).

En minskning av hemoglobinkoncentrationen med > 4 g/dl observerades hos 30 % av patienterna behandlade med ribavirin och peginterferon alfa-2b och hos 37 % av patienterna behandlade med ribavirin och interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåerna sjönk under 10 g/dl hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av barn och ungdomar behandlade med ribavirin i kombination med antingen peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De flesta fall av anemi, neutropeni och trombocytopeni var milda (WHO grad 1 eller 2). Det fanns en del mer allvarliga fall av neutropeni hos patienter behandlade med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3; 39 patienter av 186 [21 %] och WHO grad 4; 13 patienter av 186 [7 %]); leukopeni av WHO grad 3 rapporterades också hos 7 % i denna behandlingsgrupp.

En ökning av urinsyra- och indirekt bilirubinvärde förknippad med hemolys observerades hos en del patienter behandlade med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier, men värdena återgick till utgångsnivåerna fyra veckor efter att behandlingen avslutats. Hos patienter med förhöjda urinsyravärden som behandlades med kombinationsbehandlingen utvecklade mycket få patienter gikt. För inga av dessa patienter krävdes modifiering av behandlingen eller att de avbröt studien.

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

För patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, har andra biverkningar (som inte rapporterats hos patienter med monoinfektion) rapporterats i studier med en frekvens på > 5 %. Dessa var: oral candidiasis (14 %), förvärvad lipodystrofi (13 %), minskat antal CD4-lymfocyter (8 %), minskad aptit (8 %), ökat gamma-glutamyltransferas (9 %), ryggsmärta (5 %), ökat blodamylas (6 %), ökad mjölksyra i blodet (5 %), cytolytisk hepatit (6 %), ökat lipas (6 %) och smärta i extremiteter (6 %).

Mitokondriell toxicitet:

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis har rapporterats hos hivpositiva patienter som erhåller NRTI behandling och tillägg av ribavirin för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion:

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, kunde majoriteten behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas tidigt (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b jämfört med patienter som erhöll ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning i totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm³ hos 4 % (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under 50 000/mm³ sågs hos 4 % (8/194) av de patienter som erhöll ribavirin tillsammans med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) rapporterades hos 12 % (23/194) av de patienter som behandlades med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Minskning av CD4 lymfocyter:

Behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+ celler inom de första 4 veckorna utan reduktion av CD4+ celler i procent. Minskningen av antalet CD4+ celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytande av behandling. Användning av ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hivviremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N = 25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion när det gäller antalet CD4+ celler < 200/μl (se avsnitt 4.4).

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Barn och ungdomar:

Kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) behandlade i kombinationsterapi med peginterferon alfa-2b och ribavirin, krävdes dosmodifiering hos 25 % av patienterna, vanligast vid anemi, neutropeni och viktninskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin ses tillväxthämning med osäker reversibilitet (se avsnitt 4.4). Viktninskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades (< tredje percentilen hos 70 % av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20 % av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet < tredje percentilen). Grundat på interimresultat från långtidsuppföljningen av denna studie, hade 22 % (16/74) av barnen > 15 percentilers minskning av längdpercentilen, av vilka 3 (4 %) barn hade > 30 percentilers minskning trots att behandlingen hade avslutats för mer än 1 år sedan. I synnerhet var den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen, efter 1 års uppföljning, mest framträdande hos barn i förpuberteten (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i denna studie var feber (80 %), huvudvärk (62 %), neutropeni (33 %), trötthet (30 %) anorexi (29 %) och erytem vid injektionsstället (29 %). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7 % (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1 %), smärta i extremitet (1 %), huvudvärk (1 %), neutropeni (1 %) och feber (4 %). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8 %), aggression (3 %), ilska (2 %), depression/sänkt sinnesstämning (4 %) och hypotyroidism (3 %) samt att 5 försökspersoner fick levotyroxinbehandling för hypotyroidism/förhöjt TSH.

Kombinationsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) behandlade i kombinationsterapi med interferon alfa-2b och ribavirin avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerats jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med interferon alfa-2b och ribavirin ses tillväxthämning med osäker reversibilitet. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symptom (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, pyrexia,

anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

Rapporterade biverkningar som tas upp i **Tabell 5** är baserade på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar där ribavirin kombinerats med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Tabell 5 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga eller mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med ribavirin tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b | |
|--|--|
| Organsystem | Biverkningar |
| Infektioner och infestationer | |
| Mycket vanliga: | Virusinfektion, faryngit |
| Vanliga: | Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, nasofaryngit, streptokockfaryngit, otitis media, sinusit, tandabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit |
| Mindre vanliga: | Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit |
| Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper) | |
| Vanliga: | Neoplasm (ospecificerad) |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Mycket vanliga: | Anemi, neutropeni |
| Vanliga: | Trombocytopeni, lymfadenopati |
| Endokrina systemet | |
| Mycket vanliga: | Hypotyroidism |
| Vanliga: | Hypertyroidism, virilism |
| Metabolism och nutrition | |
| Mycket vanliga: | Anorexi, ökad aptit, minskad aptit |
| Vanliga: | Hypertriglyceridemi, hyperurikemi |
| Psykiska störningar | |
| Mycket vanliga: | Depression, insomni, emotionell labilitet |
| Vanliga: | Självmodstankar, aggressivt beteende, förvirring, emotionell labilitet, beteenderubbningar, agitation, sömngång, ångest, förändrat stämningsläge, rastlöshet, nervositet, sömnrubbingar, onormalt drömmande, apati |
| Mindre vanliga: | Onormalt beteende, sänkt stämningsläge, emotionell rubbning, rädsla, mardrömmar |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mycket vanliga: | Huvudvärk, yrsel |
| Vanliga: | Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, koncentrationssvårigheter, somnolens, störd uppmärksamhet, dålig sömnkvalitet |
| Mindre vanliga: | Neuralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet |
| Ögon | |
| Vanliga: | Konjunktivit, ögonsmärta, synrubbingar, tårkörtelrubbingar |
| Mindre vanliga: | Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi |
| Öron och balansorgan | |
| Vanliga: | Vertigo |
| Hjärtat | |
| Vanliga: | Takykardi, palpationer |
| Blodkärl | |
| Vanliga: | Pallor, rodnad |
| Mindre vanliga: | Hypertension |

| | |
|--|---|
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Vanliga: | Dyspné, takypné, näsblödning, hosta, nästäppa, näsirritation, rinorré, nysningar, faryngolaryngeal smärta |
| Mindre vanliga: | Väsande/pipande andning, näsbesvär |
| Magtarmkanalen | |
| Mycket vanliga: | Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, diarré, illamående |
| Vanliga: | Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, aftös stomatit, keilos, dyspepsi, glossit, sura uppstötningar, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär, magbesvär, oral smärta |
| Mindre vanliga: | Gingivit |
| Lever och gallvägar | |
| Vanliga: | Onormal leverfunktion |
| Mindre vanliga: | Hepatomegali |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Mycket vanliga: | Alopeci, utslag |
| Vanliga: | Pruritus, fotosensitivetsreaktion, makulopapulösa utslag, eksem, hyperhidros, akne, hudbesvär, nagelbesvär, hudmissfärgning, torr hud, erytem, blåmärken |
| Mindre vanliga: | Pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudexfoliation |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | |
| Mycket vanliga: | Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta |
| Vanliga: | Smärta i extremitet, ryggsmärta, muskelkontraktur |
| Njurar och urinvägar | |
| Vanliga: | Enures, urineringsbesvär, urininkontinens, proteinuri |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | |
| Vanliga: | <u>Flickor:</u> amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar:</u> testikelsmärta |
| Mindre vanliga: | <u>Flickor:</u> dysmenorré |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Mycket vanliga: | Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, trötthet, stelhet, pyrexia, influensaliknande sjukdom, asteni, obehagskänsla, irritabilitet |
| Vanliga: | Bröstsmärta, ödem, smärta, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, torrhet vid injektionsstället, köldkänsla |
| Mindre vanliga: | Bröstorgsbesvär, ansiktssmärta, induration vid injektionsstället |
| Undersökningar | |
| Mycket vanliga: | Minskad tillväxthastighet (längd och/eller vikt minskning relaterat till ålder) |
| Vanliga: | Ökat tyreoidstimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin |
| Mindre vanliga: | Anti-tyreoid-antikropp-positiv |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Vanliga: | Hudlaceration |
| Mindre vanliga: | Kontusion |

De flesta ändringarna av laborativärden i den kliniska studien med ribavirin och peginterferon alfa-2b var milda eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2). Förändringar i laborativärden observerades hos några av patienterna i den kliniska studien med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

4.9 Överdoser

I kliniska studier med ribavirin använt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maximala rapporterade överdosen en total dos på 10 g ribavirin (50 x 200 mg) och 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutana injektioner på 3 MIE vardera) som intogs under en dag av en patient i samband med ett självmordsförsök. Patienten observerades under två dagar på mottagningen varvid inga biverkningar från överdoseringen noterades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, Nukleosider och nukleotider, ATC-kod: J05AB04.

Ribavirin är en syntetisk nukleosidanalogue som har uppvisat aktivitet *in vitro* mot vissa RNA och DNA-virus. Mekanismen genom vilken ribavirin i kombination med interferon alfa-2b utövar sina effekter på HCV är okänd. Orala beredningar av ribavirin som monoterapi har undersökts vid behandling av kronisk hepatit C i flera kliniska studier. Resultaten av dessa undersökningar visade att ribavirin som monoterapi inte hade någon effekt på eliminering av hepatitvirus (HCV-RNA) eller på förbättring av leverhistologin efter 6 till 12 månaders behandling och efter 6 månaders uppföljning.

Kliniska studier med ribavirin hos vuxna

Användningen av ribavirin i kombination med interferon alfa-2b utvärderades i ett antal kliniska studier. Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi som överensstämmer med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan orsak till den kroniska hepatiten, och onormalt serum ALAT.

Tidigare obehandlade patienter

Tre studier har undersökt användningen av interferoner hos tidigare obehandlade patienter, två med ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 och I95-143) och en med ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). För alla patienter varade behandlingen i sex månader med en uppföljningsperiod på sex månader. Det kvarstående behandlingssvaret vid slutet av uppföljningsperioden var signifikant bättre när ribavirin gavs i tillägg till interferon alfa-2b (41 % vs 16 % $p < 0,001$).

I de kliniska studierna C95-132 och I95-143 visade sig kombinationsbehandlingen med ribavirin + interferon alfa-2b vara signifikant mer effektiv än interferon alfa-2b monoterapi (en fördubbling av det kvarstående behandlingssvaret). Kombinationsbehandlingen minskade också frekvensen av recidiv.

I den kliniska studien C/I98-580 behandlades 1 530 tidigare obehandlade patienter i ett år med en av följande kombinationsbehandlingar:

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) (n = 511).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka i en månad följt av 0,5 mikrogram/kg/vecka i 11 månader) (n = 514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger per vecka) (n = 505).

I denna studie var kombinationen av ribavirin och peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) signifikant mer effektiv än kombinationen med ribavirin och interferon alfa-2b, i synnerhet hos patienter infekterade med genotyp 1. Kvarstående behandlingssvar utvärderades utifrån behandlingssvaret sex månader efter avslutad behandling.

HCV-genotyp och utgångsvärdet av virusmängden är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Behandlingssvaret i denna studie visade sig emellertid också vara beroende av ribavirindosen som gavs i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

För de patienter som fick ribavirin > 10,6 mg/kg (800 mg till en normalpatient som väger 75 kg), oavsett genotyp och virusmängd, visade sig behandlingssvaret vara signifikant högre än hos de patienter som fick ribavirin ≤ 10,6 mg/kg (**tabell 6**) medan behandlingssvaret hos patienter som fick ribavirin > 13,2 mg/kg var ännu högre.

| Tabell 6 Bestående behandlingssvar ribavirin + peginterferon alfa-2b (med avseende på ribavirin [mg/kg], genotyp och virusmängd) | | | | |
|--|-------------------------|-------------|-------------|-------------|
| HCV-genotyp | Ribavirindos (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
| Alla genotyper | Alla | 54 % | 47 % | 47 % |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| Genotyp 1 | Alla | 42 % | 34 % | 33 % |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Genotyp 1 ≤ 600 000 IE/ml | Alla | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Genotyp 1 > 600 000 IE/ml | Alla | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| Genotyp 2/3 | Alla | 82 % | 80 % | 79 % |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

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

P0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 till 0,5 mikrogram/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **Tabell 7**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad, multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) eller Ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till antingen ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) plus peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) eller ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan). Behandlingsdurationen var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag av patienter med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

| Tabell 7 Bibehållet virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion | | | | | | |
|---|---|---|--------------------------|--|---|-------------------------|
| | Studie 1¹ | | | Studie 2² | | |
| | Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) | Ribavirin (800 mg/dag + interferon alfa-2b (3 MIE TIW) | p- värde ^a | Ribavirin (800 - 1 200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/vecka) | Ribavirin (800 - 1 200 mg/da g) ^d + interferon alfa-2b (3 MIE TIW) | p värde ^b |
| Alla | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |

| | | | | | | |
|-----------------|---------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Genotyp 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0,007 |
| Genotyp 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0,88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-värde baserat på chi-square test.

c: patienter < 75 kg erhöll peginterferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöll peginterferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: Ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter > 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.

Histologiskt behandlingssvar

Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöles för 210 av 412 patienter (51 %). Både Metavir score och Ishak grad minskade bland patienter som behandlades med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b. Denna minskning var signifikant för de som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för de som inte svarade. Beträffande aktivitet uppvisade ungefär en tredjedel av patienterna med kvarstående behandlingssvar förbättring och ingen uppvisade försämring. Ingen förbättring beträffande fibros sågs i denna studie. Steatos förbättrades signifikant hos patienter med HCV genotyp 3-infektion.

Förnyad behandling av patienter med recidiv med ribavirin och interferon alfa-2b kombinationsbehandling

Två studier undersökte användningen av kombinationsbehandlingen med ribavirin + interferon alfa-2b hos patienter med recidiv (C95-144 och I95-143), 345 patienter med kronisk hepatit som reciderat efter tidigare interferonbehandling behandlades i sex månader med en uppföljningsperiod på sex månader. Kombinationsbehandlingen med ribavirin + interferon alfa-2b resulterade i ett kvarstående virologiskt svar som var tio gånger högre än det med enbart interferon alfa-2b (49 % vs 5 %, $p < 0,0001$). Denna fördel upprätthölls oavsett gängse svarsprediktorer på interferon alfa-2b såsom virusnivå, HCV genotyp och histologiskt stadium.

Effektdata från långtidsbehandling - Vuxna

Två stora långtidsuppföljningsstudier tog in 1 071 patienter respektive 567 patienter efter behandling i tidigare studier med icke-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) respektive pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin). Syftet med studierna var att utvärdera hur länge virusfrihet varade och att bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet för det kliniska resultatet. Minst 5 års långtidsuppföljning gjordes efter behandling av 462 patienter respektive 327 patienter. Tolv av 492 med kvarstående svar respektive bara 3 av 366 med kvarstående svar fick relaps i studierna. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt kvarstående svar över 5 år är 97 % (95 % CI: 95-99 %) för patienter som fick icke-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) och 99 % (95 % CI: 98-100 %) för patienter som fick pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin). Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylet och icke-pegylet, med eller utan ribavirin) resulterar i långtidseliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarinom).

Kliniska studier med ribavirin hos barn och ungdomar:

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med ribavirin 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gånger i veckan under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var det bestående virologiska svaret hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i de två multicenterprövningarna för barn med

allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b noggrant göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är summerade i **tabell 8**.

| Tabell 8. Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar | |
|--|--|
| | Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gånger i veckan |
| Respons, totalt ^a (n=118) | 54 (46 %)* |
| Genotyp 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Genotyp 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

*Antal (%) patienter

a. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

Långtidseffekt – barn och ungdomar

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i de två tidigare nämnda multicenterstudierna. Sjuantio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ribavirin absorberas snabbt efter oral administrering av en singeldos (medelvärde på $T_{max} = 1,5$ timmar), följt av en snabb distribution och förlängda elimineringsfaser (halveringstiderna för absorption, distribution och eliminering vid singeldos är 0,05, 3,73 respektive 79 timmar). Absorptionen är omfattande med ungefär 10 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrad i feces. Den absoluta biotillgängligheten är emellertid ungefär 45 %-65 %, vilket förefaller bero på förstapassage metabolism. Det finns ett linjärt samband mellan dos och AUC_{0-t} efter singeldoser av 200-1 200 mg ribavirin. Distributionsvolymen är ungefär 5 000 l. Ribavirin binder inte till plasmaproteiner.

Ribavirin har visat sig ge hög inter- och intraindividuell farmakokinetisk variabilitet efter orala singeldoser (intraindividuell variabilitet på ungefär 30 % för både AUC och C_{max}) vilket kan bero på hög förstapassage metabolism och överflyttning inom och mellan blodkompartiment.

Ribavirintransport i icke-plasma kompartiment har studerats mest omfattande i röda blodkroppar och har påvisats ske främst via en e_s -typ ekvibrativ nukleosidtransportör. Denna typ av transportör finns på så gott som alla celltyper och kan svara för den höga distributionsvolymen för ribavirin. Förhållandet mellan ribavirinkoncentrationerna i helblod:plasma är ungefär 60:1. Överskottet av ribavirin i helblod föreligger som ribavirinnukleotider sekvestrerade i erythrocyter.

Ribavirin har två metaboliseringsvägar: 1) en reversibel fosforyleringsväg; 2) en nedbrytningsväg som involverar deribosylering och amidhydrolys som ger en triazolkarboxylsyrametabolit. Både ribavirin och dess triazolkarboxamid- och triazolkarboxylsyrametaboliter utsöndras även renalt.

Vid multipla doser ackumuleras ribavirin i stor utsträckning i plasma med en sexfaldig kvot mellan multipeldos och singeldos AUC₁₂timmar. Efter peroral dosering med 600 mg två gånger dagligen, uppnåddes "steady state" efter ungefär fyra veckor, med genomsnittliga plasmakoncentrationer på ungefär 2 200 ng/ml. Efter avslutad dosering var halveringstiden ungefär 298 timmar, vilket troligen avspeglar långsam eliminering från icke-plasma kompartment.

Överföring till sädesvätska: Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

Effekt av föda: Biotillgängligheten för en peroral singeldos ribavirin ökades vid samtidig administrering av en måltid med hög fetthalt (både AUC_{0-t} och C_{max} ökade med 70 %). Det är möjligt att den ökade biotillgängligheten i denna studie berodde på en fördröjd passage av ribavirin eller förändrat pH. Den kliniska relevansen av resultaten från denna studie med singeldoser är okänd. I den pivotala kliniska effektstudien instruerades patienterna att ta ribavirin med föda för att uppnå maximal plasmakoncentration av ribavirin.

Njurfunktion: Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin var förändrade (ökad AUC_{0-t} och C_{max}) hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Detta förefaller bero på en minskning av clearance hos dessa patienter. Ribavirinkoncentrationerna är i stort sett oförändrade av hemodialys.

Leverfunktion: Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin hos personer med mild, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A, B eller C), är likartad den hos normala kontroller.

Äldre patienter (≥ 65 år): Specifika farmakokinetiska studier av äldre patienter har inte genomförts. I en populationsfarmakokinetisk studie var emellertid ålder ingen nyckelfaktor för kinetiken av ribavirin. Njurfunktionen är den bestämmande faktorn.

Populationsfarmakokinetisk analys utfördes genom att använda glest tagna prover av serumkoncentrationsvärden från fyra kontrollerade kliniska studier. Den utvecklade clearancemodellen visade att kroppsvikt, kön, ålder och serumkreatinin var de viktigaste variablerna. För män var clearance ungefär 20 % högre än för kvinnor. Clearance ökade som funktion av kroppsvikt och minskade vid åldrar över 40 år. Effekter av dessa variabler på ribavirinclearance förefaller vara av begränsad klinisk betydelse på grund av den betydande kvarvarande variabilitet som inte förklaras av modellen.

Barn och ungdomar:

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av ribavirin och interferon alfa-2b till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **Tabell 9**. Farmakokinetiken för ribavirin och interferon alfa-2b (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

| | |
|-----------------|---|
| Tabell 9 | Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av interferon alfa-2b och ribavirin givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C |
|-----------------|---|

| Parameter | Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54) |
|----------------------------|--|--|
| T _{max} (tim) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3 275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29 774 (26) | 622 (48) |
| Skenbar clearance l/tim/kg | 0,27 (27) | Ej utfört |

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för interferon alfa-2b

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ribavirin: Ribavirin är embryotoxiskt eller teratogent, eller både och, vid doser väsentligt under den rekommenderade humana dosen hos alla studerade djurarter. Missbildningar av skallen, gommen, ögat, känen, extremiteterna, skelettet och magtarmkanalen noterades. Förekomsten och svårighetsgraden av teratogena effekter ökade vid upptrappning av läkemedelsdosen. Överlevnad av foster och avkomma reducerades.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, visade foster behandlade med ribavirin 10, 25 och 50 mg/kg från postnatal dag 7 till dag 63 en dosrelaterad minskning i total tillväxt, vilket visades genom en följande lätt minskning i kroppsvikt, hjässa-kokkyxlängd och benlängd. I slutet av återhämningsperioden var förändringar på sken- och lårben minimala men dock i allmänhet statistiskt signifikanta jämfört med kontroller hos handjur vid samtliga doser och hos hondjur, som fick de två högsta doserna jämfört med kontrollerna. Inga histopatologiska effekter på ben observerades. Inga ribavirin-effekter observerades med avseende på kognitiv utveckling eller reproduktionsutveckling. Plasmakoncentrationerna erhållna hos råttfoster var lägre än plasmakoncentrationerna hos människa vid den terapeutiska dosen.

Erytrocyter utgör ett primärt mål för toxiciteten hos ribavirin i djurstudier. Anemi uppkommer kort efter att doseringen påbörjats, men är snabbt reversibel när behandlingen upphör.

I 3- och 6-månaders studier på mus för att undersöka ribavirin-inducerade effekter på testiklar och spermier uppkom abnorma spermier vid doser på 15 mg/kg och över. Dessa doser hos djur ger systemiska exponeringar väsentligt under dem man uppnår hos människor vid terapeutiska doser. När behandlingen upphörde, inträffade i stort sett fullständig återhämtning från ribavirin-inducerad testikulär toxicitet inom en eller två spermatogenescykler (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har visat att ribavirin utövar viss genotoxisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 in vitro transformasjonstestet. Genotoxisk aktivitet observerades i muslymfomtestet och vid doser på 20-200 mg/kg i mikrokärntest på mus. Ett dominant letalt test på råttor var negativt, vilket tyder på att om mutationer uppkom hos råttor överfördes de inte genom manliga gameter.

Konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare med låga exponeringar jämfört med exponering hos människa vid terapeutiska förhållanden (faktor 0,1 hos råttor och 1 hos mus) visade inte på någon tumörinducerande effekt för ribavirin. I en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie med heterozygot p53 (+/-) musmodell gav ribavirin inte heller upphov till tumörer vid den maximalt tolererade dosen på 300 mg/kg (exponeringsfaktor i plasma ungefär 2,5 jämfört med exponering hos människa). Dessa studier tyder på att det är osannolikt att ribavirin har en karcinogen potential hos människa.

Ribavirin plus interferon: Ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b orsakade inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna ensamt. Den främsta behandlingsrelaterade förändringen var en reversibel mild till måttlig anemi vars svårighetsgrad var större än den som sågs med någon av de aktiva substanserna ensamt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i den filmdragerade tablett:

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K25
Krospovidon
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat
Dragering:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ribavirin BioPartners filmdragerade tabletter är förpackade i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyvinylidenklorid (PVdC) och aluminiumfolie.

Förpackningar med 84, 112, 140 och 168 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 6 april 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, beskrivet i version 5 daterad den 27 april 2009 i modul 1.8.2 i Ansökan om nytt godkännande, finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Risk Management Plan

Ej relevant. Ansökan är baserad på ett referensläkemedel för vilken inga säkerhetsrisker som fordrar ytterligare riskminimeringsåtgärder har identifierats.

PSUR

Tidsplanen för inlämning av PSUR skall följa PSUR tidsplanen för referensprodukten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Medicinal product no longer authorised

A. MÄRKNING

Medicinal product no longer authorised

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdragerade tabletter

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje Ribavirin BioPartners filmdragerad tablett innehåller 200 mg ribavirin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
140 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ribavirin BioPartners

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister folie

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biopartners GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Medicinal product no longer authorised

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdragerade tabletter ribavirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Ribavirin BioPartners är och vad det används för
2. Innan du tar Ribavirin BioPartners
3. Hur du tar Ribavirin BioPartners
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ribavirin BioPartners ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD RIBAVIRIN BIOPARTNERS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Ribavirin BioPartners innehåller den aktiva substansen ribavirin. Ribavirin BioPartners hindrar förökningen av många virustyper, inklusive hepatit C virus. Ribavirin BioPartners ska inte användas utan interferon alfa-2b vilket innebär att Ribavirin BioPartners inte ska användas ensamt.

Tidigare obehandlade patienter:

Kombinationen Ribavirin BioPartners och interferon alfa-2b används för att behandla patienter som är 3 år eller äldre och som har kronisk hepatit C-(HCV)-infektion, med undantag av genotyp 1. För barn och ungdomar som väger mindre än 47 kg finns Ribavirin BioPartners i form av en oral lösning.

Tidigare behandlade vuxna patienter:

Kombinationen Ribavirin BioPartners och interferon alfa-2b används för att behandla vuxna med kronisk hepatit C som tidigare har svarat på behandling med enbart ett alfa-interferon men vars tillstånd har återkommit.

Det finns ingen information om säkerhet och effekt för användning av ribavirin i kombination med andra former av interferon (dvs. icke-alfa-2b).

2. INNAN DU TAR RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Användning av Ribavirin BioPartners rekommenderas inte för barn under 3 år.

Ta inte Ribavirin BioPartners

Ta inte Ribavirin BioPartners om något av följande gäller dig eller ditt barn som du har ansvar för, och **tala med din läkare** om du:

- är allergisk (överkänslig) mot ribavirin eller mot något av övriga innehållsämnen i Ribavirin BioPartners (se avsnitt 6, "Övriga upplysningar").
- är gravid eller planerar att bli gravid (Se avsnittet "Graviditet och amning").
- har ett allvarligt medicinskt tillstånd som gör dig svag, inklusive allvarlig njursjukdom.
- ammar.
- tidigare har haft någon form av allvarliga hjärtbesvär eller har haft någon form av hjärtbesvär under de senaste 6 månaderna.
- har allvarliga leverbesvär som inte har samband med kronisk hepatit C.

- har någon blodsjukdom, såsom anemi (lågt antal blodkroppar), talassemi, sicklecellanemi.
- tidigare har haft en autoimmun sjukdom eller har autoimmun hepatit eller tar läkemedel som dämpar immunsystemet (immunförsvaret skyddar dig mot infektioner och vissa sjukdomar).

Barn och ungdomar ska inte ta kombinationsbehandling med Ribavirin BioPartners och interferon alfa-2b om de har eller tidigare har haft allvarliga nervösa eller psykiska besvär, som allvarlig depression, självmordstankar eller försökt att begå självmord

Du ska tala om för din läkare om du tidigare har haft någon annan allvarlig sjukdom.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandling med Ribavirin BioPartners.

Var särskilt försiktig med Ribavirin BioPartners

Sök **omedelbart** läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässselfeber).

Barn och ungdomar som väger mindre än 47 kg:

Användning av Ribavirin BioPartners filmdragerade tabletter rekommenderas inte.

Du ska **tala med din läkare** om du eller ditt barn du har ansvar för:

- är vuxen och har eller har haft en allvarlig **nervös eller mental sjukdom**, varit förvirrad, medvetslös eller har haft **självmordstankar** eller
- **gjort självmordsförsök** eller har **haft missbruk** (t ex alkohol och droger).
- någonsin har haft en **depression** eller utvecklat symtom som är förenade med depression (t.ex. sorgsenhet, nedslagenhet osv.) under behandling med Ribavirin.
- är kvinna i **barnafödande** ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- är **man** och din kvinnliga partner är i barnafödande ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- tidigare har haft en allvarlig **hjärtsjukdom** eller har en hjärtsjukdom.
- är äldre än **65 år** eller om du har **njurbesvär**.
- har eller har haft en **allvarlig sjukdom**.
- har besvär med **sköldkörteln**.

Hos patienter som fått Ribavirin och alfa-interferon som kombinationsbehandling har **tand- och tandköttsbesvär** som kan leda till tandlossning rapporterats. Dessutom har **muntorrhet** som kan ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan rapporterats vid långtidsbehandling med kombinationen ribavirin och alfa-interferon. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter **kräkas**. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Under kombinationsbehandling med Ribavirin BioPartners och ett alfa-interferon, kan vissa patienter få **ögonbesvär** och i vissa sällsynta fall synförlust. Om du får ribavirin i kombination med ett alfa-interferon, måste du genomgå en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Om en patient klagar över försämrad syn eller synförlust ska en fullständig ögonundersökning göras omgående. Patienter som redan från början har någon ögonsjukdom (t.ex. retinopati på grund av diabetes eller högt blodtryck) ska regelbundet genomgå ögonundersökningar under kombinationsbehandlingen med ribavirin och alfa-interferoner. Kombinationsbehandling med ribavirin och ett alfa-interferon ska avbrytas hos patienter hos vilka ögonsjukdomar uppstår eller förvärras.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Var särskilt försiktig” i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandling.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för:

- tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

- får azatioprin i kombination med ribavirin och pegylerade alfainterferoner och därför kan ha en ökad risk att utveckla allvarliga blodrubbingar.
- är infekterad både med **Humant Immunbrist Virus** (är hiv-positiv) och **Hepatit C Virus** (HCV) och behandlas med anti-HIV-läkemedel [omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (**NRTI**) och/eller högaktiv antiretroviral behandling (**HAART**)]:
 - Att ta Ribavirin BioPartners i kombination med alfa-interferon och anti-HIV-läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av blodrubbingar (minskat antal röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodplättar som koagulerar blodet).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** vet man inte om ribavirin kommer att ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hiv-infektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med Ribavirin BioPartners behöver ändras eller inte. Därutöver kan patienter som behandlas med **zidovudin** och **ribavirin** i kombination med **alfa-interferoner** riskera att utveckla anemi (litet antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin och ribavirin i kombination med alfa-interferon.
 - På grund av risken för mjölksyraacidosis (anlagring av mjölksyra i kroppen) och bukspottkörtelinflammation rekommenderas inte användning av **ribavirin och didanosin** och användning av **ribavirin och stavudin** ska undvikas.
 - För patienter som är samtidigt infekterade med HCV/hiv, får HAART och har långt framskriden leversjukdom finns risken att leverfunktionen förvärras. Tillägg av behandling med ett alfa-interferon ensamt eller i kombination med ribavirin kan öka den risken i denna patientgrupp

Påminnelse: Läs avsnittet "Intag av andra läkemedel" i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandling.

Intag av Ribavirin BioPartners med mat och dryck

Ribavirin BioPartners ska tas i samband med mat.

Graviditet och amning

Om du är **gravid** ska du inte använda Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners kan vara mycket skadligt för ditt ofödda barn (fostret).

Både kvinnliga och manliga patienter måste vidta **särskilda försiktighetsåtgärder** vid samlag (använda effektivt preventivmedel) om det finns en möjlighet att en graviditet kan inträffa:

- **Flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder:
Du måste visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Detta ska diskuteras med läkaren.
- **Män**:
Du ska inte ha sex med en gravid kvinna om du inte **använder kondom**. Detta minskar risken för att ribavirin överförs till kvinnan.
Om din kvinnliga partner inte är gravid, men är i fertil ålder, ska hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats.
Du eller din kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar Ribavirin BioPartners och under 7 månader efter avslutad behandling. Du ska diskutera detta med din läkare (se avsnittet "Ta inte Ribavirin BioPartners").

Om du är kvinna och **amm**ar ska du inte använda Ribavirin BioPartners. Avbryt amning innan du börjar ta Ribavirin BioPartners.

Körförmåga och användning av maskiner

Ribavirin BioPartners påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Interferon alfa-2b kan emellertid ha en viss påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Kör därför inte bil eller använd maskiner om du blir trött, dåsig eller förvirrad av denna behandling.

3. HUR DU TAR RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Generell information om hur du tar Ribavirin BioPartners:

Om det barn som du har ansvar för är **under 3 år** ska Ribavirin BioPartners inte ges.

Ta alltid Ribavirin BioPartners enligt de instruktioner du fått från din läkare. Om du är osäker fråga läkare eller apotekspersonal.

Ta inte mer än den dos som rekommenderats och ta läkemedlet under den tid som det ordinerats. Din läkare har bestämt den korrekta dosen av Ribavirin BioPartners baserat på hur mycket du eller det barn som du har ansvar för väger.

Standard blodprover kommer att tas för att kontrollera blod, lever och njurfunktion.

- Regelbundna tester av blodet kommer att göras för att hjälpa din läkare att veta om denna behandling fungerar.
- Beroende på resultatet av dessa tester, kan din läkare ändra/anpassa antalet tabletter du eller det barn som du har ansvar för ska ta, ordinerar en annan förpackningsstorlek av Ribavirin BioPartners, och/eller ändra hur länge behandlingen ska pågå.
- Om du har eller utvecklar allvarliga njur- eller leverproblem, kommer denna behandling att avbrytas.

Den vanliga dosen baserat på patientens vikt visas i tabellen nedan:

1. Titta i raden där det står hur mycket barnet/ungdomen väger
Påminnelse: Ge inte Ribavirin BioPartners om barnet är under 3 år.
2. Läs på samma rad för att se hur många tabletter som ska tas.
Påminnelse: Om instruktionerna från din läkare skiljer sig från mängden angiven i tabellen, följ din läkares instruktioner.
3. Om du har några frågor om doseringen fråga din läkare.

| Ribavirin BioPartners filmdragerade tabletter för oral användning - dos baserad på kroppsvikt | | |
|---|--|--|
| Om den vuxna väger (kg) | Vanlig daglig dos Ribavirin BioPartners | Antal 200 mg tabletter |
| < 65 | 800 mg | 2 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen |
| 65 - 80 | 1 000 mg | 2 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen |
| 81 - 105 | 1 200 mg | 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen |
| > 105 | 1 400 mg | 3 tabletter på morgonen och 4 tabletter på kvällen |
| Om barnet/ungdomen väger (kg) | Vanlig daglig dos Ribavirin BioPartners | Antal 200 mg tabletter |
| 47 - 49 | 600 mg | 1 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen |
| 50 - 65 | 800 mg | 2 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen |
| > 65 | <i>Se vuxendos och motsvarande antal filmdragerade tabletter</i> | |

Ta din ordinerade dos genom munnen tillsammans med vatten och samtidigt med din måltid. Tugga inte de filmdragerade tabletterna. För barn eller ungdomar som inte kan svälja en filmdragerad tablett finns det en oral lösning av Ribavirin BioPartners.

Påminnelse Ribavirin BioPartners ska endast användas i kombination med interferon alfa-2b mot hepatit C virus infektion. För att få fullständig information, läs även avsnittet "Hur du tar" i bipacksedeln för interferon alfa-2b.

Interferoner, läkemedlen som tas i kombination med Ribavirin BioPartners, kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar detta läkemedel själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Om du har tagit för stor mängd av Ribavirin BioPartners

Kontakta läkare eller apotekspersonal snarast möjligt.

Om du har glömt att ta Ribavirin BioPartners

Om du självadministrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta Ribavirin BioPartners i kombination med interferon alfa-2b ta/ge den missade dosen så snart som möjligt under samma dag. Om en hel dag har gått, rådgör med din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Läs avsnittet ”Eventuella biverkningar” i bipacksedeln för interferon alfa-2b.

Liksom alla läkemedel kan Ribavirin BioPartners i kombination med en alfa-interferon-produkt orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Du ska omedelbart kontakta din läkare om någon av följande biverkningar uppträder under behandling med Ribavirin BioPartners och interferon alfa-2b:

Psykiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar Ribavirin BioPartners, antingen enbart eller i kombination med interferon och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Barn och ungdomar är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Ribavirin BioPartners och interferon alfa. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under den ettåriga behandlingen med Ribavirin BioPartners i kombination med interferon alfa-2b växte inte vissa barn och ungdomar eller inte ökade i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 1-5 år efter avslutad behandling.

Meddela omedelbart din läkare om någon av följande biverkningar uppträder under behandling med Ribavirin BioPartners i kombination med en alfainterferonprodukt:

- bröstsmärta eller ihållande hosta, förändringar av hur ditt hjärta slår, svimning,
- förvirring, depression, självmordstankar eller aggressivt beteende, självmordsförsök, tankar på att hota andra till livet,
- domningar eller stickande känsla,
- svårigheter med sömn eller tankeförmåga eller koncentration,
- svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföringen eller urinen, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan,
- smärtsam eller besvärlig urinering,
- svåra blödningar från näsan,
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling,
- problem med din syn eller hörsel,
- svåra hudutslag eller svår rodnad.

Frekvensen av möjliga biverkningar som räknas upp nedan definieras enligt följande:

| | |
|----------------------------|---|
| Mycket vanliga | (förekommer hos fler än 1 av 10 användare) |
| Vanliga | (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare) |
| Mindre vanliga | (förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare) |
| Sällsynta | (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare) |
| Mycket sällsynta | (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare) |
| Ingen känd frekvens | (kan inte beräknas från tillgängliga data). |

Följande biverkningar har rapporterats hos **vuxna** vid kombinationsbehandling med ribavirin och en alfainterferon-produkt:

Mycket vanliga biverkningar:

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),
- koncentrationssvårigheter, känsla av oro eller nervositet, humörsvängningar, depression eller irritabilitet, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova,
- hosta, muntorrhet, inflammation i svalget (halsont),
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, illamående, frossa, virusinfektion, kräkningar, svaghet,
- nedsatt aptit, viktnedgång, buksmärta,
- torr hud, irritation, smärta eller rodnad vid injektionsstället, håravfall, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga biverkningar:

- minskat antal trombocyter (som är involverade i koagulationen), vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, minskat antal vita blodkroppar s.k. lymfocyter som hjälper till att bekämpa infektioner, underaktiv sköldkörtel (som kan orsaka trötthet, depression, ökad känslighet för kyla och andra symtom), överskott av socker och urinsyra (som vid gikt) i blodet, låga kalciumnivåer i blodet, allvarlig anemi,
- svamp- eller bakterieinfektioner, gråtande, upprördhet, minnesförlust, försämrat minne, nervositet, onormalt beteende, aggressivt beteende, ilska, förvirringskänsla, intresselöshet, psykisk störning, humörförändringar, ovanliga drömmar, önskan att vilja skada sig själv, sömnlighet, sömnproblem, frånvaro av lust eller förmåga till sex, svindel (känsla av rotation),
- dimsyn eller onormal syn, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, torra eller rinnande ögon, hörsel- eller röstförändringar, öronsusningar, öroninfektion, öronvärk, munsår (herpes simplex), smakförändringar, smakförlust, blödande tandkött eller sår i munnen, brännande känsla på tungan, ömmande tunga, inflammerat tandkött, tandproblem, migrän, luftvägsinfektioner, bihåleinflammation, näsblödningar, torrhosta, snabb eller försvårad andning, täppt eller rinnande näsa, törst, tandsjukdom
- blåsljud (onormala ljud från hjärtslagen), smärta eller obehag i bröstkorgen, svimningskänsla, sjukdomskänsla, vallningar, ökad svettning, värmeintolerans och ymnig svettning, lågt eller högt blodtryck, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
- uppblåsthet, förstoppning, magbesvär, tarmgaser (flatus), ökad aptit, irriterad tjocktarm, irritation i prostatakörteln, gulst (gulaktig hud), lös avföring, smärta på höger sida av revbenen, förstörd lever, orolig mage, tätare blåstömningar, större urinvolym än normalt, urinvägsinfektion, onormal urin,
- svåra, oregelbundna eller uteblivna menstruationer, onormalt kraftiga och långvariga menstruationer, smärtsamma menstruationer, besvär från äggstockar eller vagina, bröstsmärta, erektionsproblem,
- onormal hårstruktur, akne, artrit, blåmärken, eksem (inflammerad, röd, kliande och torr hud eventuellt med vätskande utslag), nässelfeber, ökad eller minskad känslighet för beröring, nagelbesvär, muskelryckningar, domningar eller stickande känsla, smärta i en arm eller ett ben, smärta vid injektionsstället, smärta i leder, darrande händer, psoriasis, svullna händer och anklar, känslighet för solljus, hudutslag med upphöjda, fläckiga områden, hudrodnad eller hudbesvär, ansiktssvullnad, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), spända muskler, tumör (ospecificerad), ostadig gång, försämrad vätskebalans.

Mindre vanliga rapporterade biverkningar:

- att höra och se bilder som inte finns,
- hjärtattack, panikattack,
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet,
- bukspottkörtelinflammation, bensmärta, diabetes mellitus,
- muskelsvaghet.

Sällan rapporterade biverkningar:

- kramper
- lunginflammation,
- reumatoid artrit, njurproblem,
- mörk eller blodig avföring, intensiv buksmärta,
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktninskning, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar),
- inflammation i kärlvägg.

Mycket sällan rapporterade biverkningar:

- självmord.

Ingen känd biverkningsfrekvens:

- tankar på att hota andra till livet,
- mani (överdriven eller ogrundad entusiasm),
- perikardit (inflammation i hjärtsäcken), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat).

Följande biverkningar har rapporterats hos barn och ungdomar som tagit ribavirin och interferon alfa-2b

Mycket vanliga biverkningar:

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskat antal neutrofiler (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner)
- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan orsaka trötthetskänsla, depression, ökad känslighet för kyla och andra symtom),
- depression eller irritabilitet, känna sig magsjuk, sjukdomskänsla, humörsvängningar, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova, virusinfektion, svaghet,
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, nedsatt eller ökad aptit, viktninskning, minskning av tillväxtakten (längd och vikt), smärta på höger sida av revbenen, inflammation i svalget (halsont), frossa, buksmärta, kräkningar,
- torr hud, håravfall, irritation, smärta eller rodnad vid injektionsstället, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga biverkningar:

- minskat antal trombocyter, celler som är involverade i koagulationen (det kan orsaka blåmärken och spontana blödningar),
- överskott av fetter (triglycerider) i blodet, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, överaktiv sköldkörtel (som kan orsaka nervositet, värmeintolerans och ökad svettning, viktninskning, hjärtklappning, tremor),
- upprördhet, ilska, aggressivt beteende, beteendestörningar, koncentrationssvårigheter, känslomässig instabilitet, svimningar, känsla av oro eller nervositet, köldkänsla, förvirringskänsla, rastlöshetskänsla, trötthetskänsla, brist på intresse och uppmärksamhet, humörsvängningar, smärta, dålig sömnkvalité, sömngång, självmordsförsök, sömnproblem, ovanliga drömmar, önskan att skada sig själv,
- bakterieinfektioner, förkylningar, svampinfektioner, onormal syn, torra eller rinnande ögon, öroninfektioner, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, smakförändring, röstförändringar, munsår, hosta, inflammerat tandkött, näsblod, irritation i näsan, smärta i munnen, inflammation i svalget (halsont), snabb andning, luftvägsinfektioner, flagande läppar

- och självsprickor i mungiporna, andfåddhet, bihåleinflammation, nysningar, sår i munnen, öm tunga, täppt eller rinnande näsa, ont i halsen, tandvärk, problem med tänderna (inklusive varbildning), svindel (känsla av rotation), svaghet,
- smärta i bröstkorgen, värmevallningar, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
 - leverfunktionsstörningar,
 - sura uppstötningar, ryggsmärtor, sängvätning, förstoppning, problem med magen eller ändtarmen, inkontinens, ökad aptit, inflammation i mag- och tarmslemhinnan, orolig mage, lös avföring,
 - urineringsproblem, urinvägsinfektion,
 - svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem från slidan, vaginal inflammation, smärta i testiklarna, utveckling av manliga könsdrag
 - akne, blåmärken, eksem (inflammatorisk, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), ökad eller minskad känslighet för beröring, ökad svettning, ökade muskelrörelser, spända muskler, irritation eller klåda vid injektionsstället, smärta i extremiteterna, nagelbesvär, domningar eller stickande känsla, blek hud, utslag med upphöjda fläckvisa förändringar, darriga händer, hudrodnad eller hudbesvär, missfärgning av huden, hud känslig för soljus, hudsår, svullnad på grund av ansamling av vatten, svullna körtlar, (svullna lymfkörtlar), darningar, tumör (ospecificerad).

Mindre vanliga rapporterade biverkningar:

- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar
- blödningar i slemhinnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, dimsyn, dåsighet, ljuskänslighet, kliande ögon, ansiktssmärta, inflammatorisk tandkött,
- bröstorgansbesvär, svårighet att andas, infektion i lungorna, obehag från näsan, lunginflammation, väsende/pipande andning,
- lågt blodtryck,
- förstörd lever,
- smärtsamma menstruationer,
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), utslag med blåsor (bältros), minskad känslighet för beröring, muskelryckningar, smärta på huden, blekhet, flagnande hud, rodnad, svullnad.

Försök till självskada har också rapporterats hos vuxna, barn och ungdomar.

Ribavirin BioPartners i kombination med en alfainterferon-produkt kan också orsaka:

- aplastisk anemi, ren erythrocytopeni (ett tillstånd där kroppen har avbrutit eller minskat produktionen av röda blodkroppar); detta orsakar allvarlig anemi med symtom som onormal trötthet och energibrist,
- vanföreställningar,
- övre och nedre luftvägsinfektion,
- bukspottkörtelinflammation,
- allvarliga hudutslag som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsan, ögonen och andra slemhinnor (erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toxisk epidermal nekrolys (blåsbildning och fjällning av hudens översta skikt).

Följande andra biverkningar har också rapporterats då behandling med ribavirin kombineras med en alfainterferon-produkt:

- onormala tankar, hörsel- eller synhallucinationer, ändrat mentalt tillstånd, desorientering,
- angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan medföra svårigheter att svälja eller andas), stroke (cerebrovaskulära händelser),
- Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, huden och öronmembranen, hjärnan och ryggmärgen),
- bronkokonstriktion och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion i hela kroppen), ihållande hosta,

- ögonproblem inklusive skador på näthinnan, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat och bomullsexsudat (vita fläckar på näthinnan),
- förstorad buk, halsbränna, besvär med tarmrörelser eller smärtsamma tarmrörelser,
- akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), blåmärken, intensiv smärta i en extremitet, benet eller låret, förlorad rörelsevidd, stelhet, sarkoidos (en sjukdom som karaktäriseras av ihållande feber, viktminskning, ledsmärta och svullnad, hudskador och svullna körtlar).

Ribavirin BioPartners i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan även förorsaka:

- mörk, grumlig eller onormalt färgad urin,
- andningssvårigheter, förändrade hjärtslag, bröstsmärta, smärta i nedre delen av vänster arm, smärta i käken,
- medvetandeförlust
- förlorad förmåga till användning av ansiktsmuskler, hängande eller försvagade ansiktsmuskler, känselbortfall,
- synförlust

Du eller din vårdare ska ringa din läkare omedelbart om du får något av dessa symptom.

Om du är vuxen och är infekterad med både HCV/hiv och får anti-HIV behandling, kan tillägg av Ribavirin BioPartners och peginterferon alfa-2b öka risken för försämrad leverfunktion högaktiv antiretroviral behandling (HAART) och öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner, och blodkroppar som koagulerar blodet och som kallas trombocyter) (NRTI).

Hos patienter med samtidig HCV- och hivinfektion som får HAART, har följande övriga biverkningar förekommit med kombinationen ribavirin och peginterferon alfa-2b (inte listade ovan som biverkningar hos vuxna):

- minskad aptit,
- ryggsmärta,
- minskning i antal CD4-lymfocyter,
- störd ämnesomsättning av fett,
- hepatit,
- smärta i armar och ben
- infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk),
- olika avvikelser i blodvärden.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR RIBAVIRIN BIOPARTNERS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte Ribavirin BioPartners utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal om du märker någon förändring av utseendet av tablettarna.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är ribavirin.

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg ribavirin.

Övriga innehållsämnen är

- tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon K25, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.
- tablettdragering: hypromellos, makrogol, titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ribavirin BioPartners är en rund, vit, filmdragerad tablett med rundad över- och undersida.

Ribavirin BioPartners finns tillgänglig i förpackningar med 84, 112, 140 och 168 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Tyskland

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

<http://www.ema.europa.eu/>