

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Teva 200 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Ribavirin Teva kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Hvite, opake og stemplet med blått blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ribavirin Teva er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Ribavirin Teva er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet og som ikke har leverdekompenasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

Ribavirin Teva må brukes i kombinasjonsbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Se korresponderende preparatomtale (SmPC) for legemidlet brukt i kombinasjon med Ribavirin Teva for ytterligere informasjon om forskrivning av det produktet og for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av Ribavirin Teva.

Ribavirin Teva kapsler skal gis peroralt hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld) sammen med mat.

#### *Voksne:*

Anbefalt dose og varighet av Ribavirin Teva avhenger av pasientens vekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Se korresponderende SmPC for legemidlet brukt i kombinasjon med Ribavirin Teva.

I tilfeller hvor ingen spesifikk doseanbefaling er gitt, bør følgende dosering brukes:

Pasientvekt: < 75 kg = 1000 mg og > 75 kg = 1200 mg.

#### *Pediatrisk populasjon:*

Ingen data er tilgjengelige for barn under 3 år.

Merk: For pasienter som veier < 47 kg eller som ikke kan svelge kapsler, er ribavirin mikstur, oppløsning tilgjengelig og bør brukes dersom det er hensiktsmessig.

Dosering av ribavirin for barn og ungdom bestemmes ut ifra pasientens kroppsvekt.

Som eksempel er dosering basert på kroppsvekt ved bruk sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **tabell 1**. Se korresponderende SmPC for produktene som brukes i kombinasjon med ribavirin da noen kombinasjonsregimer ikke følger doseringsanbefalingen for ribavirin gitt i **tabell 1**.

<b>Tabell 1</b> Ribavirin dose basert på kroppsvekt når brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pediatriiske pasienter		
Pasientens vekt (kg)	Daglig ribavirindose	Antall 200 mg kapsler
47–49	600 mg	3 kapsler <sup>a</sup>
50–65	800 mg	4 kapsler <sup>b</sup>
> 65	Se doseanbefalinger for voksne	

<sup>a</sup>1 morgen 2 kveld

<sup>b</sup>2 morgen, 2 kveld

### *Dosejustering ved bivirkninger*

#### *Dosejustering hos voksne*

Dosereduksjon av ribavirin avhenger av den startdosen ribavirin, som er avhengig av legemidlet som brukes i kombinasjon med ribavirin.

Dersom en pasient opplever en alvorlig bivirkning potensielt relatert til ribavirin, bør ribavirindosen justeres eller seponeres inntil bivirkningen avtar eller reduseres i alvorlighetsgrad, dersom dette er hensiktsmessig.

**Tabell 2** gir retningslinjer for dosejustering og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon, hjertestatus og indirekte bilirubinkonsentrasjon.

<b>Tabell 2</b> Håndtering av bivirkninger		
Laboratorieverdier	Reduser ribavirindose* dersom:	Seponer ribavirin dersom:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: Pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen	≥ 2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4 ukersperiode under behandlingen (permanent dosereduksjon)	< 12 g/dl selv etter 4 uker med dosereduksjon
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (voksne)

\* For pasienter som får en dose på 1000 mg (< 75 kg) eller 1200 mg (> 75 kg), bør ribavirindosen reduseres til 600 mg/dag (gitt som én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden). Hvis abnormaliteten reverseres, kan ribavirin startes opp igjen med 600 mg daglig, og videre økes til 800 mg daglig etter vurdering av den behandlende legen. Tilbakevending til høyere doser er imidlertid ikke anbefalt.

For pasienter som får en dose på 800 mg (< 65 kg) - 1000 mg (65–80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) eller 1400 mg (> 105 kg, er første dosereduksjon av ribavirin på 200 mg/dag (utenom hos pasienter som får 1400 mg, der dosereduksjonen bør være på 400 mg/dag). Dersom det er nødvendig, er andre dosereduksjon av ribavirin på ytterligere 200 mg/dag. Pasienter med ribavirin-dose redusert til 600 mg daglig, skal ta én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden.

I tilfeller med alvorlige bivirkninger potensielt relatert til legemidler brukt i kombinasjon med ribavirin, se korresponderende SmPC for disse legemidlene ettersom noen kombinasjonsregimer ikke følger dosejusteringen og/eller retningslinjene for seponering av ribavirin som beskrevet i **tabell 2**.

#### *Dosejustering hos pediatriiske pasienter*

Dosereduksjon hos barn uten hjertesykdom følger de samme retningslinjene som for voksne pasienter uten hjertesykdom vedrørende hemoglobinnivåer (**tabell 2**).

Det finnes ingen data for pediatriske pasienter med hjertesykdom (se pkt. 4.4).

**Tabell 3** gir retningslinjer for seponering basert på pasientens indirekte bilirubinkonsentrasjon.

<b>Tabell 3</b> Håndtering av bivirkninger	
Laboratorieverdier	Seponer ribavirin dersom:
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med peginterferon alfa-2b)

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (≥ 65 år)*

Det synes ikke å være noen signifikant aldersrelatert virkning på farmakokinetikken til ribavirin. Som hos yngre pasienter må imidlertid nyrefunksjonen undersøkes før administrering av ribavirin (se pkt. 5.2).

#### *Pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom)*

Ribavirin kan brukes i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4). Valget av ribavirinformulering er basert på individuelle pasientkarakteristika. Sikkerhet og effekt av ribavirin brukt sammen med direktevirkende antivirale legemidler hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Se korresponderende SmPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med ribavirin for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig administrering.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken for ribavirin er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende kreatininclearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med ribavirin startes. Voksne pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30–50 ml/minutt) bør gis vekselvise daglige doser på 200 mg og 400 mg. Voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) og pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller pasienter som behandles med hemodialyse bør gis ribavirin 200 mg/daglig. **Tabell 4** viser retningslinjer for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon bør kontrolleres nøye når det gjelder utvikling av anemi. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

<b>Tabell 4</b> Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter	
<b>Kreatininclearance</b>	<b>Ribavirindose (daglig)</b>
30 til 50 ml/minutt	Vekselvise doser, 200 mg og 400 mg annenhver dag
Mindre enn 30 ml/minutt	200 mg daglig
Hemodialyse (ESRD)	200 mg daglig

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen farmakokinetisk påvirkning på leverfunksjonen er sett med ribavirin (se pkt. 5.2). For bruk hos pasienter med dekompensert cirrhose, se korresponderende SmPC for legemidlene brukt i kombinasjon med ribavirin.

### Administrasjonsmåte

Ribavirin Teva kapsler skal administreres peroralt med mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinner i fertil alder må behandling med ribavirin ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukompensert hjertesykdom de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Hemoglobinopatii (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).

For kontraindikasjoner som er spesifikke for disse produktene, se korresponderende SmPC for legemidler som brukes samtidig med Ribavirin Teva.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ribavirin skal brukes i kombinasjon med andre legemidler (se pkt 5.1).

For detaljer vedrørende anbefalinger om overvåkning og håndtering av bivirkningene oppført nedenfor, og andre forsiktighetsregler i forbindelse med (peg)interferon alfa, se SmPC for (peg)interferon alfa før behandlingsstart.

Det er flere alvorlige bivirkninger assosiert med kombinasjonsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Alvorlige psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd, osv.)
- Veksthemming hos barn og ungdom, som kan være irreversibel hos noen pasienter
- Økt tyroideastimulerende hormon (TSH) hos barn og ungdom
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser.

#### Pediatrisk populasjon

Ved bestemmelse om ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å overveie at induert veksthemming som følge av kombinasjonsbehandling kan være irreversibel hos noen pasienter. Bestemmelsen om å behandle må tas fra sak til sak.

#### Hemolyse

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

#### Kardiovaskulært

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

#### Teratogen risiko

Før initiering av behandling med ribavirin må legen informere både mannlige og kvinnelige pasienter grundig om den teratogene risikoen til ribavirin, nødvendigheten av effektiv og kontinuerlig antikonsepsjon, muligheten for at kontraseptive metoder kan svikte og mulige konsekvenser av graviditet hvis det skulle oppstå under eller etter behandling med ribavirin (se pkt. 4.6). For laboratorieovervåkning for mulig graviditet, se ”Laborrietester”.

#### Akutt overfølsomhet

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

#### Leverfunksjon

Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen, skal overvåkes nøye. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med ribavirin for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ribavirin endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende clearance hos disse pasientene. Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før initiering av ribavirin. Som følge av betydelige økninger i plasmakonsentrasjoner av ribavirin hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, anbefales dosejustering hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hemoglobinkonsentrasjoner bør overvåkes nøye under behandlingen og korrigerende tiltak iverksettes etter behov (se avsnitt 4.2).

#### Potensialet til å forverre immunosuppresjon

Pancytopeni og benmargssuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrering av peginterferon og ribavirin sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av antiviral HCV-behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

#### Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Mitokondriell toksisitet og laktacidose: Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C-virusinfeksjon, og som behandles med nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI, spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa/ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får NRTI-behandling med nukleosid reverstranskriptasehemmer, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksisitet og laktacidose når ribavirin administreres. Se pkt. 4.5 for ytterligere detaljer.

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

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som får antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral (ARV) og antihepatittbehandling skal undersøkes nøye. Child-Pugh-grad skal vurderes under behandling. Se korresponderende SmPC for legemidlene brukt i kombinasjon med ribavirin for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering. Pasienter som får leverdekompensasjon skal umiddelbart avslutte sin antihepatittbehandling og ARV-behandlingen skal revurderes.

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

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

Pasienter som behandles med ribavirin og zidovudin har en økt risiko for å utvikle anemi. Derfor anbefales ikke samtidig behandling av ribavirin og zidovudin (se pkt. 4.5).

#### *Pasienter med lave CD4-tall:*

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

Se korresponderende SmPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med ribavirin.

#### Laboratorietester

Standard hematologiske, kjemiske tester i blod (fullstendig blodtelling [CBC] og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) og graviditetstester må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av ribavirinbehandling er:

Hemoglobin	Voksne: $\geq 12$ g/dl (kvinner), $\geq 13$ g/dl (menn) Barn og ungdom: $\geq 11$ g/dl (jenter), $\geq 12$ g/dl (gutter)
------------	---

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

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

#### Hjelpstoff(er)

##### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Ribavirin kan, ved dens hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, interferere med metabolismen av azatioprin og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av pegylerte alfainterferoner og ribavirin samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten av samtidig behandling med ribavirin og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk overvåkning ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksitet, og behandling med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

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

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

##### *Antacida*

Biotilgjengeligheten av ribavirin 600 mg ble redusert ved samtidig administrering av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon; AUC<sub>0-t</sub> minsket med 14 %. Det er mulig den

reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

#### *Nukleosidanaloger*

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

En forverring av anemi forårsaket av ribavirin, har blitt rapportert når zidovudin er en del av HIV-behandlingen selv om den eksakte mekanismen fortsatt er uavklart, Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin anbefales ikke på grunn av en økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). I en anti-retroviral kombinasjonsbehandling bør man overveie å erstatte zidovudin dersom dette allerede er påvist. Dette er særlig viktig hos pasienter med en kjent zidovudinindusert anemi.

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

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

Motstridende funn er rapportert i litteraturen ved samtidig administrering av abakavir og ribavirin. Noen data viser til at pasienter med samtidig HIV/HCV-infeksjon som får abakavirinneholdende ART kan ha en risiko for lavere responsrate på behandling med pegylert interferon/ribavirinbehandling. Forsiktighet bør utvises når begge legemiddel gis samtidig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

#### *Kvinnelige pasienter*

Ribavirin skal ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3). Ribavirinbehandling må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet; Rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden (se pkt. 4.4). Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om ribavirinets teratogene risiko for fosteret (se pkt. 4.4).

#### *Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere*

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker ribavirin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Ribavirin akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra kroppen. Det er ikke kjent om ribavirin i spermene vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for ribavirin, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder begge rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med ribavirin og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Rutinemessige månedlige graviditetstester må foretas i løpet av denne tiden. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av ribavirin til partneren.



### Graviditet

Ribavirin er kontraindisert ved graviditet. Ribavirin har i prekliniske studier vist seg å være teratogent og gentoksisk (se pkt. 4.4 og 5.3).

### Amming

Det er ukjent om ribavirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av mulighet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming avsluttes før behandlingen igangsettes.

### Fertilitet

Prekliniske data:

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ribavirin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med ribavirin kan imidlertid ha en slik effekt. Pasienter som blir trøtte, søvnige eller forvirret under behandlingen, bør advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hemolytisk anemi som oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, er den mest fremtredende sikkerhetsutfordringen med ribavirin. Hemolytisk anemi assosiert med ribavirin kan føre til reduksjon av hjertefunksjon og/eller forverring av eksisterende hjertesykdom. Økning i urinsyre og indirekte bilirubinnivåer assosiert med hemolyse ble også observert hos noen pasienter.

Bivirkningene nevnt i dette avsnittet er i hovedsak hentet fra kliniske studier og/eller bivirkninger mottatt etter markedsføring da ribavirin ble brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se korresponderende SmPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med ribavirin for ytterligere bivirkninger rapportert for disse produktene.

*Voksne:*

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

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

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

### Bivirkninger hos voksne i tabellform

Bivirkningene som presenteres i **tabell 5** er basert på erfaringer fra kliniske studier hos voksne, naive pasienter behandlet i 1 år og bruk etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger som generelt kan tilskrives interferon-behandling, men som er blitt rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med ribavirin) presenteres også i **tabell 5**. Det henvises også til preparatomtalene til peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innenfor organclassesystemene presenteres bivirkningene ved følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $\leq 1/10\ 000$ ), ikke kjent. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert under kliniske studier eller bruk etter markedsføring av ribavirin med pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Nedre luftveisinfeksjon
Sjeldne:	Pneumoni*
<b>Godartede ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Neoplasme uspesifisert
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Erytroaplasi ("pure red cell aplasi"), idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)
Ikke kjent:	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom, systemisk lupus eritematosus, vaskulitt, akutte overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkiekonstriksjon, anafylaksi
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotyroidisme, hypertyroidisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, angst, emosjonell labilitet, insomni
Vanlige:	Selv mordstanker, psykose, aggressiv adferd, forvirring, opphisselse, sinne, endret sinnstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt
Mindre vanlige:	Selv mordforsøk, panikkanfall, hallusinasjon
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selv mord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental status
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet, munntørrhet, svekket konsentrasjon
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, smakstap, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Anfall (kramper)*

Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polynevropati*
Ikke kjent:	Ansiktsparese, mononevropatier
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinale blødninger*, retinopatier (inkludert macula ødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av visuell skarphet eller synsfelt*, retinale eksudater *
<b>Sykdommer i øre- og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo, tap av hørsel/nedsatt hørsel, tinnitus, øresmerter
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmi*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, synkope, rødming
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært vanlige:	Dyspné, hoste
Vanlige:	Neseblødning, forstyrrelse i luftveiene, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste
Svært sjeldne:	Lungeinfiltrater*, pneumonitt*, interstitiell pneumonitt*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter
Vanlige:	Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofagal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, tannkjøttblødning, tannkjøttbetennelse, løs avføring, tannforstyrrelse, forstoppelse, oppblåsthet
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt
Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt*
Ikke kjent:	Periodontal forstyrrelse, dental forstyrrelse
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Hepatomegali, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert fatale utfall)*
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopesi, pruritus, tørr hud, utslett
Vanlige:	Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapulært utslett, nattsvetting, hyperhidrose, erytematøst utslett, dermatitt, akne, furunkell, erytem, urtikaria, hudsykdom, blåmerke, økt svetting, unormal hårstruktur, neglsykdom*

Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Steven-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, muskel-skjelettsmerte
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerte, muskelsvakhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse*, myositt*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Økt vannlating, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Kvinner:</u> amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelser, dysmenoré, brystsmerte, ovarialforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn:</u> impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)*
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, feber, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifert ødem, ubehag, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktsødem
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Vekttap
Vanlige:	Bilyd i hjertet

\* Ettersom ribavirin alltid har blitt forskrevet sammen med et alfainterferonprodukt, og de oppførte bivirkningene som er inkludert gjenspeiler erfaring etter markedsføring er det ikke mulig å eksakt kvantifisere frekvensen. De rapporterte frekvensene stammer fra kliniske studier der ribavirin er brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

#### *Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på > 5 % i studier for pasienter med samtidig HCV og HIV-infeksjon (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon), og som

fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gamma-glutamyltransferase (9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

#### *Mitokondriell toksisitet*

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

#### *Laboratieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med doseendring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, sammenlignet med pasienter som fikk ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofiltall under 500 celler/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) ble rapportert hos 12 % (23/194) av pasientene behandlet med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

#### *Reduksjon i CD4-lymfocytter*

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

Se korresponderende SmPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt og potensialet for overlappende toksisitet med ribavirin i kombinasjon med andre legemidler.

#### Pediatrik populasjon:

##### *I kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker, var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). 94 av 107 barn ble med i en 5 årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos de barna som ble behandlet i 24 uker enn hos de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen blant barna behandlet i 24 eller 48 uker, ble høyde-for-alder persentilen redusert med henholdsvis 1,3 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) behandlet i 24 uker og 40 % (19/48) av barna behandlet i 48 uker hadde en reduksjon på > 15 persentiler i høyde-for-alder, fra før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien sammelignet med baselinepersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) behandlet i 48 uker viste en reduksjon på > 30 persentiler i høyde-for-alder, fra baseline før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for vekt en reduksjon på 1,3 og 5,5 i vekt-for-alder persentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for BMI en reduksjon på 1,8 og 7,5 i vekt-for-alder

persentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjon i høyde, vekt og BMI Z-verdi som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon, ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingsstudien av barn behandlet i 48 uker (se punkt 4.4).

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

#### *Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b*

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer i alderen 3 til 16 år behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin i kombinasjonsbehandling, avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barne- og ungdomspopulasjonen som ble undersøkt, tilsvarende den som ble sett hos voksne. Dette var på tross av en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, som reduksjon i høyde persentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vekt persentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var > 15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var > 30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna, viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på > 15 persentiler 10 til 12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin i opp til 48 uker ble det observert vekstreduksjon som resulterte i redusert endelig høyde hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

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

#### Bivirkninger i pediatrik populasjon i tabellform

Bivirkningene som presenteres i **tabell 6** er basert på erfaringer fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker ribavirin med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innenfor organklasser presenteres bivirkningene ved følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 6</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlig og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med ribavarin i kombinasjon med interferon alfa-2b- eller pegylert interferon alfa-2b	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungebetennelse, nasofaryngitt, streptokokkfaryngitt, otitis media, sinusitt, tannabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt
<b>Godartede ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Neoplasme uspesifisert
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøyttropeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hypotyreoidisme
Vanlige:	Hypertyreoidisme, virilisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperurikemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, insomni, emosjonell labilitet
Vanlige:	Selv mordstanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, adferdsforstyrrelse, opphisselse, søvngjengeri, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet,
Vanlige:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hyperestesi, hypoestesi, svekket konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Blekhet, rødming
Mindre vanlige:	Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	

Vanlige:	Dyspné, takypné, neseblødning, hoste, nesetetthet, irritasjon i nesene, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesene
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme
Vanlige:	Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofagal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal forstyrrelse, forstoppelse, løs avføring, tannverk, tannforstyrrelse, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Gingivitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
<b>Hud-og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopesi, utslett
Vanlige:	Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapulært utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudsykdom, neglsykdom, misfarget hud, tørr hud, erytema, blåmerke
Mindre vanlige:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, muskel-skjelettsmerte
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Enurese, miksjonsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Jenter:</u> Amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, forstyrrelse i vagina <u>Gutter:</u> Smerte i testiklene
Mindre vanlige:	<u>Jenter:</u> dysmenoré
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, utilpasshet, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ødem, smerte, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubekymret i brystet, ansiktssmerte
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Nedsatt vekst (høyde- og/eller vektreduksjon for alderen)
Vanlige:	Økning av tyreoidstimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for anti-tyreoid antistoff
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
Vanlige:	Laserasjoner i huden
Mindre vanlige:	Kontusjon

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



### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler til behandling av HCV-infeksjoner, ATC-kode: J05AP01.

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Ribavirin i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler (DAA):*

Se SmPC for korresponderende DAA for en fullstendig beskrivelse av de kliniske dataene ved en slik kombinasjon.

Kun beskrivelse av bruken av ribavirin fra den opprinnelige utviklingen med (peg)interferon alfa-2b er omtalt i denne SmPC-en.

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

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

##### *Naive pasienter*

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

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

tilbakefall. Dette gjaldt alle hepatitt C-genotyper, spesielt genotype 1, hvor andelen som fikk tilbakefall, ble redusert med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b-monoterapi.

I den kliniske studien C/I98-580 ble 1530 naive pasienter behandlet i ett år med et av de følgende kombinasjonsregimene:

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) (n = 511).
- Ribavirin (1000/1200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) (n = 514).
- Ribavirin (1000/1200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) (n = 505).

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

Hepatitt C-genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer, som er kjent for å påvirke responsraten. Responsraten i denne studien viste seg imidlertid også å være avhengig av ribavirindosen som ble gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de pasienter som fikk > 10,6 mg/kg ribavirin (800 mg dose til en normalpasient på 75 kg), uavhengig av genotype eller virusmengde, viste det seg at responsraten var signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk ≤ 10,6 mg/kg ribavirin (**tabell 7**), mens responsraten hos pasienter som fikk > 13,2 mg/kg ribavirin, var enda høyere.

HCV-genotype	Ribavirin-dose (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Alle genotyper</b>	<b>Alle</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Genotype 1</b>	<b>Alle</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Genotype 2/3</b>	<b>Alle</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

I en separat studie fikk 224 pasienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant én gang i uken i kombinasjon med ribavirin 800 mg–1400 mg peroralt i 6 måneder (basert på kroppsvekt fikk kun tre pasienter som veide > 105 kg, dosen på 1400 mg) (**tabell 8**). Tjuefire % hadde brodannende fibrose eller cirrhose (Knodell 3/4).

	Ribavirin 800-1400 mg/dag pluss peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog./kg én gang i uken
--	---

	Behandlingsslutt Respons	Vedvarende virologisk respons	Tilbakefall
<b>Alle pasienter</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600 000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\* Enhver pasient med et ikke-detekterbart HCV-RNA-nivå ved oppfølgingsbesøket i uke 12, og manglende data ved oppfølgingsbesøket i uke 24 ble ansett som en vedvarende responder. Enhver pasient med manglende data ved og etter oppfølgingsbesøket i uke 12 ble ansett å være en ikke-responder ved oppfølgingsbesøket i uke 24.

Behandlingen med 6 måneders varighet i denne studien ble bedre tolerert enn ettårsbehandlingen i den pivotale kombinasjonsstudien; for behandlingsavbrudd 5 % mot 14 %, og doseendring 18 % mot 49 %.

I en ikke komparativ studie fikk 235 pasienter med genotype 1 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant, én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert ribavirin. Total vedvarende responsrate etter 24 ukers behandlingsvarighet var 50 %. Førtien prosent av pasientene (97/235) hadde ikke-detekterbare plasma-HCV-RNA-nivåer i uke 4 og uke 24 av behandlingen. I denne undergruppen var det en vedvarende virologisk responsrate på 92 % (89/97). Den høye vedvarende responsraten i denne undergruppen av pasienter ble sett i en interimanalyse (n = 49) og er bekreftet prospektivt (n = 48).

Begrensede historiske data indikerer at behandling i 48 uker kan være forbundet med en høyere vedvarende responsrate (11/11) og med en lavere risiko for tilbakefall (0/11 sammenlignet med 7/96 etter 24 ukers behandling).

En stor randomisert studie sammenlignet sikkerhet og effekt av behandling i 48 uker med to peginterferon alfa-2b/ribavirin-regimer (peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg og 1,0 mikrogram/kg subkutant en gang ukentlig, begge i kombinasjon med ribavirin 800 til 1400 mg peroralt daglig [delt på to doser]) og peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig med ribavirin 1000 til 1200 mg peroralt daglig (delt på to doser) hos 3070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C-genotype 1. Behandlingsrespons ble målt som vedvarende virologisk respons (SVR), som defineres som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uke 24 etter behandling (se **tabell 9**).

**Tabell 9** Virologisk respons ved behandlingssuke 12, respons ved behandlingsslutt, tilbakefallsrate\* og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (antall) pasienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog./kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 mikrog./kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 mikrog. + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingssuke 12	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Respons ved behandlingsslutt*	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Tilbakefall*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
SVR hos pasienter med ikke-detekterbar HCV- RNA ved	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

behandlingsuke 12			
-------------------	--	--	--

\*HCV-RNA PCR analyse med en nedre kvantitetsgrense på 27 IE/ml

Manglende tidlig virologisk respons ved behandlingsuke 12 (detekterbar HCV-RNA med en  $< 2 \log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet) var et kriterium for seponering av behandling.

I alle tre behandlingsgruppene var vedvarende virologiske responsrater like. Hos pasienter med afrikansk-amerikansk opprinnelse (som er kjent for å være en dårlig prognostisk faktor for å bli kvitt HCV) resulterte behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)/ribavirin i kombinasjonsbehandling i en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1,0 mikrogram/kg dose. Med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg pluss ribavirin-dose var vedvarende virologiske responsrater lavere hos pasienter med cirrhose, hos pasienter med normale ALAT-nivåer, hos pasienter med virusmengde  $> 600\,000$  IE/ml før behandling og hos pasienter  $> 40$  år. Kaukasiske pasienter hadde en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med de afrikansk-amerikanske. Blant pasientene med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt var tilbakefallsraten 24 %.

#### Forutsigbarhet av vedvarende virologisk respons hos naive pasienter

Virologisk respons ved uke 12 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Virologisk respons ved uke 4 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 1-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Disse tidspunktene (behandlingsuke 4 og behandlingsuke 12) har vist seg å være gode indikatorer på vedvarende respons (**tabell 10**).

<b>Tabell 10</b> Forventet verdi av virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg/ribavirin 800–1400 mg i kombinasjonsbehandling						
	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlingsuke	Ingen vedvarende respons	Forventet verdi	Respons ved behandling suke	Vedvarende respons	Forventet verdi
<b>Genotype 1*</b>						
<b>Ved uke 4*** (n = 950)</b>						
Negativ HCV-RNA	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
Negativ HCV-RNA eller $\geq 1$ log reduksjon i virusmengde	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Ved uke 12*** (n = 915)</b>						
Negativ HCV-RNA	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
Negativ HCV-RNA eller $\geq 2$ log reduksjon i virusmengde	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotype 2, 3**</b>						
<b>Ved uke 12 (n = 215)</b>						

Negativ HCV-RNA eller $\geq 2\log$ reduksjon i virusmengde	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)
--	---	---	----------------------	-----	-----	--------------------------

\* Genotype 1 behandles i 48 uker.

\*\* Genotype 2, 3 behandles i 24 uker.

\*\*\* De presenterte resultatene er fra et bestemt tidspunkt. Pasientens resultat for uke 4 eller uke 12 kan være manglende eller annerledes.

† Disse kriteriene ble brukt i protokollen: Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $< 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, seponeres pasientens behandling. Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $> 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, re-testes HCV-RNA ved uke 24 og dersom positiv, seponeres pasientens behandling.

### Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **tabell 11**. Studie 1 (RIBAVIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten ribavirin (800 mg/dag) pluss peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) eller ribavirin (800 mg/dag) pluss interferon alfa-2b (3MIU TIW) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten ribavirin (800-1200 mg/dag basert på vekt) pluss peginterferon alfa-2b (100 eller 150 mikrogram/uke, basert på vekt) eller ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt) pluss interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde  $< 800\ 000$  IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

<b>Tabell 11</b> Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uke)	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/dag) <sup>d</sup> + peginterferon n alfa-2b (100 eller 150 <sup>c</sup> µg/uke)	Ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

b: p-verdi basert på chi-square test.

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

d: Ribavirindose var 800 mg for pasienter  $< 60$  kg, 1000 mg for pasienter 60-75 kg, og 1200 mg for pasienter  $> 75$  kg.

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

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

### Histologisk respons

Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-scoren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet

med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant ikke-respondere. Når det gjelder aktivitet viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring og ingen ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant bedre hos pasienter infisert med HCV-Genotype 3.

#### Tidligere behandlede pasienter

Rebehandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt (pasienter med tilbakefall og ikke-respons) med peginterferon alfa-2b i kombinasjon med ribavirin:

I en ikke-komparativ studie ble 2293 pasienter med moderat til alvorlig fibrose, med tidligere behandlingssvikt med kombinasjonen alfainterferon/ribavirin, rebehandlet med 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b subkutan én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert ribavirin. Tidligere behandlingssvikt ble definert som tilbakefall eller ikke-respons (positiv HCV-RNA i slutten av minst 12 ukers behandling).

Pasienter som var HCV-RNA-negative i behandlingsuke 12 fortsatte behandling i 48 uker og ble fulgt opp i 24 uker etter behandling. Respons uke 12 ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling (**tabell 12**).

<b>Tabell 12</b> Responsfrekvens på rebehandling hos pasienter med tidligere behandlingssvikt					
	Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA i behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Total populasjon*
	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % KI	SVR % (n/N) 99 % KI
Totalt	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2,293) 19,5; 23,9
Tidligere respons					
Tilbakefall	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1,385) 11,2; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1,242) 7,7; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5

META VIR Fibrose-grad					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Utgangsverdi virusmengde					
HVL (>600,000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1,441) 14,1; 19,1
LVL (≤600,000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ikke-responder definert som positiv serum/plasma-HCV-RNA ved slutten av minst 12 ukers behandling.

Plasma-HCV-RNA måles med en forskningsbasert kvantitativ polymerase chain reaction assay ved et sentralt laboratorium.

\*Intent to treat-populasjonen inkluderer 7 pasienter hvor minimum 12 uker av tidligere behandling ikke kunne verifiseres.

Totalt hadde ca. 36 % (821/2286) av pasientene ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA i plasma i uke 12 av behandlingen, målt ved bruk av en forskningsbasert test (deteksjonsgrense 125 IE/ml). I denne undergruppen var vedvarende virologisk responsrate 56 % (463/823). For pasienter med tidligere behandlingssvikt med ikke-pegylert interferon eller pegylert interferon og som var negative i uke 12, var vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Av 480 pasienter med > 2 log virusreduksjon, men med detekterbart virus i uke 12, fortsatte totalt 188 pasienter med behandling. Hos disse pasientene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 %.

Det var lavere sannsynlighet for at ikke-responsere på tidligere behandling med pegylert interferon-alfa/ribavirin oppnådde en uke 12-respons på rebehandling, sammenlignet med ikke-responsere på ikke-pegylert interferon-alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Hvis en uke 12-respons ble oppnådd, var det likevel liten forskjell i SVR uavhengig av tidligere behandling eller tidligere respons.

#### *Fornytt behandling med ribavirin og interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling hos pasienter med tilbakefall*

To studier undersøkte anvendelsen av ribavirin og interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling hos pasienter med tilbakefall (C95-144 og I95-145). 345 pasienter med kronisk hepatitt som hadde fått tilbakefall etter tidligere interferon-behandling, ble behandlet i seks måneder med en oppfølgingsperiode på seks måneder. Kombinasjonsbehandling med ribavirin og interferon alfa-2b resulterte i en vedvarende virologisk respons som var ti ganger høyere enn kun interferon alfa-2b (49 % vs. 5 %,  $p < 0,0001$ ). Denne fordelingen ble opprettholdt uavhengig av standard responsindikatorer på interferon alfa-2b som virusnivå, HCV genotype og histologisk stadium.

#### Langtidseffektdata - Voksne

1071 pasienter og 567 pasienter ble inkludert i to store langtidsoppfølgingsstudier etter behandling i en tidligere studie med henholdsvis ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) og ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) for å evaluere varighet av vedvarende virologisk respons og for å vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. Henholdsvis 462 pasienter og 327 pasienter fullførte minst 5 år av langtidsoppfølging. Kun henholdsvis 12 av 492 og 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i løpet av disse studiene.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år for pasienter som mottar ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) er 97 % (95 % konfidensintervall: 95-99 %) og for pasienter som mottar pegylert interferon alfa-2b er 99 % (95 % konfidensintervall: 98-100 %).

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

### Pediatrik populasjon

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie og fikk ribavirin 15 mg/kg per dag pluss pegylert interferon alfa-2b 60 mikrogram/m<sup>2</sup> en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunktet. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko ved kombinasjonen av ribavirin og peginterferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 13**.

<b>Tabell 13</b> Vedvarende virologiske responsrater (n <sup>a,b</sup> (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter n = 107		
	<b>24 uker</b>	<b>48 uker</b>
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere / antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥ 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

##### Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b

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

Studieresultatene er oppsummert i **tabell 14**.



<b>Tabell 14</b> Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom	
	<b>Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 ganger i uken</b>
Total respons <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\*Antall (%) pasienter

<sup>a</sup> Definert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

### Effektdata over lengre tid

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

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varighet av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatrike pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

I en enkeltdose, crossover-studie av ribavirin hos friske voksne ble det fastslått at kapsel og oral formulering er bioekvivalente.

### Absorpsjon

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

mellom dose og  $AUC_{tf}$  etter inntak av enkeltdoser på 200-1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort  $AUC_{12\text{ timer}}$  i forhold til etter en enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter cirka fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminering fra ikke-plasmakompartiment.

### *Overføring til sædvæsken*

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

### *Effekt av matinntak*

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

### *Nyrefunksjon*

Basert på publiserte data var farmakokinetikken av ribavirin gitt som enkeltdose endret (økt  $AUC_{tf}$  og  $C_{max}$ ) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Gjennomsnittlig  $AUC_{tf}$  var tre ganger større hos personer med kreatininclearance mellom 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min var  $AUC_{tf}$  to ganger større sammenlignet med kontrollpersoner. Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

### *Leverfunksjon*

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

### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

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

#### Pediatrisk populasjon

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

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for ribavirin og peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av peginterferon alfa-2b på 60 mikrogram/m<sup>2</sup>/uke, er det log-overført-ratio-estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 58 % (90 % KI: 141–177 %) høyere enn sett hos voksne på 1,5 mikrogram/kg/uke. Farmakokinetikken til ribavirin (dosenormalisert) i denne studien var lik de rapportert i en tidligere studie med ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom, og hos voksne pasienter.

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

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for ribavirin og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **tabell 15**. Farmakokinetikken til ribavirin og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

<b>Tabell 15</b> Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdose farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og ribavirin kapsler administrert til pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> tre ganger per uke (n = 54)
T <sub>max</sub> (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

\*AUC<sub>12</sub> (ng.time/ml) for ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### *Ribavirin*

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

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

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

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

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

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

#### *Ribavirin pluss interferon*

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Kalsiumhydrogenfosfat  
Krysskarmellosenatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)  
Gelatin

#### Kapseltrykk

Skjellakk  
Titandioksid (E171)  
Indigokarmin (E132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ribavirin Teva kapsler er pakket i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC)-aluminium blisterpakker.

Pakker med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/509/001/NO – 84 kapsler  
EU/1/09/509/002/NO – 112 kapsler  
EU/1/09/509/003/NO – 140 kapsler  
EU/1/09/509/004/NO – 168 kapsler

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. mars 2009

Dato for siste fornyelse: 16. januar 2014

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

YTTERKARTONG 84, 112, 140, 168 harde kapsler

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Teva 200 mg harde kapsler  
ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 harde kapsler  
112 harde kapsler  
140 harde kapsler  
168 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/509/001/NO (84 kapsler)  
EU/1/09/509/002/NO (112 kapsler)  
EU/1/09/509/003/NO (140 kapsler)  
EU/1/09/509/004/NO (168 kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ribavirin Teva 200 mg kaps.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Teva 200 mg kapsler  
ribavirin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

### Ribavirin Teva 200 mg harde kapsler ribavirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ribavirin Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ribavirin Teva
3. Hvordan du bruker Ribavirin Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ribavirin Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ribavirin Teva er og hva det brukes mot**

Ribavirin Teva inneholder virkestoffet ribavirin. Dette legemidlet stopper formeringen av hepatitt C-virus. Ribavirin Teva må ikke brukes alene.

Avhengig av genotypen til hepatitt C-viruset du har, kan legen din velge å behandle deg med en kombinasjon av dette legemidlet og andre legemidler. Det kan være ytterligere behandlingsbegrensninger avhengig av om du tidligere har blitt behandlet for kronisk hepatitt C-infeksjon eller ikke. Legen vil anbefale behandlingstypen som er best for deg.

Kombinasjonen av Ribavirin Teva og andre legemidler brukes til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C (HCV).

Ribavirin Teva kan brukes hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet, og som ikke har alvorlig leversykdom.

For barn og ungdom som veier mindre enn 47 kg er en mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ribavirin Teva**

##### **Bruk ikke Ribavirin Teva**

Ikke bruk Ribavirin Teva hvis følgende gjelder deg eller barnet du har omsorg for.

Hvis du er usikker, **spør legen din** eller **apoteket** før du tar Ribavirin Teva dersom du:

- er **allergisk** overfor ribavirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- er **gravid eller planlegger å bli gravid** (se avsnitt "Graviditet og amming")
- **ammer**.
- har hatt alvorlige **hjerterproblemer** i løpet av de siste 6 månedene.
- har en **blodsykdom**, som anemi (lavt blodtall), talassemi, eller sigdcelleanemi.

Husk: Les også avsnittet ”Bruk ikke” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene blir brukt i kombinasjon med dette legemidlet.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Flere alvorlige bivirkninger er forbundet med kombinasjonsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd osv.). Oppsøk legevakt dersom du merker at du blir deprimert eller har selvmordstanker, eller endret oppførsel. Du bør vurdere å spørre et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg med å være oppmerksom på tegn på depresjon eller endringer i oppførselen din.
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser: Tann- og tannkjøtt sykdommer har blitt rapportert hos pasienter som får Ribavirin Teva i kombinasjon med (peg)interferon alfa-2b. Du bør pusse tennene grundig to ganger daglig og gå til regelmessige tannundersøkelser. Noen pasienter kan i tillegg kaste opp. Hvis du opplever denne reaksjonen, sørg for å skylle munnen grundig etterpå.
- Manglende evne til å oppnå full voksen høyde kan forekomme hos noen barn og ungdom.
- Økt hormon forbundet med skjoldbruskkjertelen (TSH) hos barn og ungdom

### Barn og ungdom

Hvis legen til et barn du har omsorg for, bestemmer seg for ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å forstå at fremkalt veksthemming som følge av denne kombinasjonsbehandlingen kan være irreversibel hos noen pasienter.

I tillegg har disse hendelsene forekommet hos pasienter som tar Ribavirin Teva:

Hemolyse: Ribavirin Teva kan føre til nedbrytning av røde blodceller og forårsake blodmangel, som kan svekke hjertefunksjonen din eller forverre symptomer på hjertesykdom.

Pancytopeni: Ribavirin Teva kan føre til en reduksjon i blodplater og røde og hvite blodceller ved bruk i kombinasjon med peginterferon

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

- Det vil bli tatt blodprøver regelmessig slik at legen din vet om behandlingen virker.
- Avhengig av resultatene fra disse prøvene kan legen din endre/tilpasse antall harde kapsler du eller barnet du har omsorg for, skal ta, foreskrive en annen pakningsstørrelse av denne medisinen og/eller endre behandlingsvarighet.
- Hvis du har eller utvikler alvorlige nyre- eller leverproblemer, vil behandlingen avbrytes.

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

**Informér legen din** dersom du eller barnet du har omsorg for:

- er en kvinne i **fruktbar** alder (se avsnitt ”Graviditet og amming”).
- er en **mann** og din kvinnelige partner er i fruktbar alder (se avsnitt ”Graviditet og amming”).
- har eller tidligere har hatt **hjertesykdom**.
- har en annen **leversykdom** i tillegg til hepatitt C-infeksjon.
- har **nyreproblemer**.
- har **HIV** (humant immunsviktvirus) eller har hatt andre forstyrrelser i immunsystemet.

Vennligst se pakningsvedlegget til (peg)interferon alfa for mer detaljert informasjon vedrørende sikkerheten.

Husk: Les også avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Ribavirin Teva før du starter kombinasjonsbehandlingen.

## Bruk hos barn og ungdom

Dersom barnet veier mindre enn 47 kg eller ikke er i stand til å svelge, er mikstur, oppløsning av ribavirin tilgjengelig.

## Andre legemidler og Ribavirin Teva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet du har omsorg for bruker, eller nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- azatioprin er et legemiddel som hemmer immunsystemet ditt. Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med ribavirin kan øke risikoen for å utvikle alvorlig blodsykdom.
- anti-humant immunsviktvirus (HIV)-legemidler – [nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI)] og/eller kombinert antiretroviral behandling (cART):
  - Samtidig bruk av dette legemidlet med alfainterferon og et anti-HIV-legemiddel kan øke risikoen for melkesyreoverskudd, leversvikt og utvikling av unormale blodverdier (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, enkelte hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater).
  - Det er ikke klarlagt om dette legemidlet vil endre virkningen av **zidovudin** eller **stavudin**. Blodet ditt vil derfor testes regelmessig for å få en forsikring om at HIV-infeksjonen ikke forverres. Hvis den forverres, vil legen din avgjøre om Ribavirin Teva behandlingen din bør endres. I tillegg kan pasienter som får **zidovudin** med **ribavirin** i kombinasjon med **alfainterferoner** ha en økt risiko for å utvikle anemi (lavt antall røde blodceller). Samtidig bruk av zidovudin og ribavirin i kombinasjon med alfainterferoner er derfor ikke anbefalt.
  - På grunn av risikoen for laktacidose (oppbygning av melkesyre i kroppen) og pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen) er bruken av **ribavirin og didanosin** ikke anbefalt, og bruken av **ribavirin og stavudin** bør unngås.
  - Pasienter med samtidig infeksjon og med langt fremskreden leversykdom som får cART, kan ha økt risiko for forverret leverfunksjon. Risikoen i denne undergruppen av pasienter kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Husk: Les også avsnittet ”Andre legemidler” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med Ribavirin Teva før du starter kombinasjonsbehandlingen med dette legemidlet.

## Graviditet og amming

Dersom du er gravid, skal du ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet kan være meget skadelig for ditt ufødte barn (embryo).

Både kvinnelige og mannlige pasienter må ta **spesielle forholdsregler** ved seksuell aktivitet hvis det finnes en mulighet for graviditet:

- **Jente** eller **kvinne** i fruktbar alder:  
Du må ha en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal diskuteres med legen din.
- **Menn:**  
Du må ikke ha sex med en gravid kvinne med mindre du **braker kondom**. Dette vil minske muligheten for at kvinnen får ribavirin i kroppen. Hvis din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men er i fruktbar alder, må hun ta en graviditetstest hver måned under behandling og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller din kvinnelige partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel i løpet av den tiden du tar dette legemidlet og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Dette skal diskuteres med legen din (se avsnitt ”Bruk ikke Ribavirin Teva”).

Dersom du er en kvinne som **ammer** skal du ikke ta dette legemidlet. Avbryt ammingen før du starter med dette legemidlet.

## Kjøring og bruk av maskiner



Dette legemidlet påvirker ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Ribavirin Teva kan imidlertid påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Kjør derfor ikke bil og bruk ikke maskiner dersom du blir trett, søvnnig eller forvirret av denne behandlingen.

### **Ribavirin Teva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Ribavirin Teva**

### Generell informasjon om å ta dette legemidlet:

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta ikke mer enn anbefalt dose og ta legemidlet i hele perioden det er forskrevet. Legen din har fastsatt den korrekte dosen av dette legemidlet basert på hvor mye du eller barnet du har omsorg for veier.

### **Voksne**

Anbefalt dose og varighet av Ribavirin Teva er basert på pasientens vekt og legemiddel brukt i kombinasjon.

### **Bruk av Ribavirin Teva hos barn og ungdom**

Dosering av Ribavirin Teva hos barn over 3 år og ungdom bestemmes av kroppsvekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Anbefalt dose av Ribavirin Teva brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i tabellen under.

Ribavirin Teva-dose basert på kroppsvekt ved bruk i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn over 3 år og ungdom		
Hvis <b>barnet/ungdommen veier</b> (kg)	Vanlig daglig Ribavirin Teva-dose	Antall 200 mg kapsler
47-49	600 mg	1 kapsel morgen og 2 kapsler på kvelden
0-65	800 mg	2 kapsler morgen og 2 kapsler på kvelden
> 65	Se voksen dose	

Ta den forskrevne dosen gjennom munnen sammen med vann og i forbindelse med et måltid. De harde kapslene må ikke tygges. For barn eller ungdom som ikke kan svelge en hard kapsel, er ribavirin mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Husk: Dette legemidlet skal kun brukes i kombinasjon med andre legemidler ved hepatitt C-virusinfeksjon. For å få fullstendig informasjon, les også avsnittet "Hvordan du bruker" i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Ribavirin Teva.

### **Dersom du tar for mye av Ribavirin Teva**

Informér legen din eller apotek så snart som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Ribavirin Teva**

Ta/administrer den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom en hel dag har gått, bør du rådføre deg med legen din. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Vennligst les avsnittet ”Mulige bivirkninger” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Ribavirin Teva.

Som alle legemidler kan dette legemidlet brukt i kombinasjon med andre legemidler forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Selv om ikke alle disse bivirkningene behøver å forekomme, kan de kreve medisinsk tilsyn hvis de forekommer.

**Kontakt lege umiddelbart** dersom følgende bivirkninger oppstår under kombinasjonsbehandling med andre legemidler:

- brystmerter eller vedvarende hoste, endring i hvordan hjertet slår, besvimelse,
- forvirring, depresjon, selvmordstanker eller aggressiv adferd, selvmordsforsøk, tanker om å true andre på livet,
- nummen eller kriblende følelse,
- problemer med å sove, tenke eller konsentrere seg,
- alvorlig magesmerte, svart eller tjærelignende avføring, blod i avføring eller urin, smerter i nedre del av ryggen eller i siden,
- smertefull eller vanskelig vannlating,
- alvorlig neseblødning,
- feber eller frysninger som oppstår etter noen ukers behandling,
- syns- eller hørselsproblemer,
- alvorlig hudutslett eller rødhet.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert ved kombinasjonsbehandlingen med dette legemidlet og et alfainterferonprodukt **hos voksne**:

*Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):*

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

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger, reduksjon i en type hvite blodceller kalt lymfocytter som bekjemper infeksjon, redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer), overskudd av sukker eller urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet, alvorlig anemi,
- sopp- eller bakterieinfeksjoner, gråting, agitasjon, hukommelsestap, hukommelsvansker, nervøsitet, unormal adferd, aggressiv adferd, sinne, forvirring, mangel på interesse, mentale forstyrrelser, endret sinnsstemning, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv, søvnighet, vanskeligheter med å sove, mangel på sexlyst eller mangel på evne til å ha sex, vertigo (svimmelhet),
- tåkesyn eller unormalt syn, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, tørre eller rennende øyne, endringer i hørsel eller stemme, øresus, øreinfeksjon, øreverk, forkjølelsessår (herpes simplex), forandret smakssans, tap av smakssans, blødende tannkjøtt eller munnsår, brennende følelse på tungen, sår tunge, betent tannkjøtt, tannproblemer, migrene, luftveisinfeksjoner, bihulebetennelse, neseblod, tørrhoste, rask pust eller vanskeligheter med å puste, tett eller rennende nese, tørste, tannforstyrrelser,
- bilyder i hjertet (unormale hjertelyder), brystsmerte eller -ubehag, følelse av å besvime, følelse av uvelhet, rødme, økt svette, varmeintoleranse og overdreven svetting, lavt eller høyt blodtrykk, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,

- oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse, tarmgasser (flatulens), økt appetitt, irritert tykktarm, irritasjon i prostatakjertelen, gulsott (gul hud), løs avføring, smerte rundt ribbeina på høyre side, forstørret lever, mageproblemer, hyppig behov for vannlating, økt urinmengde, urinveisinfeksjon, unormal urin,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, smertefull menstruasjon, forstyrrelse i eggstokker eller skjede, brystsmerte, ereksjonsproblemer,
- unormal hårstruktur, kviser, artritt, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), elveblest, økt eller redusert følelse ved berøring, neglproblem, muskelspasmer, nummen eller kriblende følelse, smerte i lemmene, leddsmerter, skjelvende hender, psoriasis, opphovne hender og ankler, overfølsomhet for sollys, utslett med opphøyde flekkvise sår, rødhet i huden eller hudproblem, hovent ansikt, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), spente muskler, svulst (uspesifisert), ustødig gange, forstyrrelse i vannbalansen.

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

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

*Sjeldne rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):*

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

*Svært sjelden rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere):*

- selvmord.
- slag (cerebrovaskulære hendelser)

*Bivirkninger rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):*

tanker om å true andre på livet,

- mani (overdreven eller irrasjonell entusiasme),
- perikarditt (inflammasjon i hjertesekkhinnen), perikardvæske [en væskeansamling som oppstår mellom perikard (hjertesekkhinnen) og hjertet].

### **Bivirkninger hos barn og ungdom**

Følgende bivirkninger er blitt rapportert hos i kombinasjon med dette legemidlet og interferon alfa-2b produkt hos **barn og ungdom**:

*Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):*

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

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater (som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger),
- overskudd av triglyserider i blodet, overskudd av urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, økt aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til nervøsitet, varmeintoleranse og overdreven svetting, vekttap, hjertebank, skjelving),
- agitasjon, sinne, aggressiv adferd, adferdsforstyrrelser, konsentrasjonsvansker, følelsesmessig ustabilitet, besvime, følelse av angst eller nervøsitet, føle seg kald, føle seg forvirret, føle seg rastløs, føle seg trett, mangel på interesse eller konsentrasjon, humørforandringer, smerte, dårlig søvnkvalitet, søvngjengeri, selvmordsforsøk, vanskeligheter med å sove, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv,
- bakterieinfeksjon, forkjølelse, soppinfeksjon, unormalt syn, tørre eller rennende øyne, øreinfeksjon, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, forandret smakssans, endringer i stemmen din, forkjølelsessår, hoste, betennelse i tannkjøttet, neseblod, irritasjon i nese, smerte i munnen, faryngitt (sår hals), rask pust, luftveisinfeksjon, flassende lepper og sprekker i munnviken, kortpustethet, bihulebetennelse, nysing, munnsår, sår tunge, tett eller rennende nese, smerte i halsen, tannverk, tannbyll, tannforstyrrelse, vertigo (svimmelhet), svakhet,
- brystsmerte, rødme, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- unormal leverfunksjon,
- sure oppstøt, ryggsmerte, sengevæting, forstoppelse, forstyrrelse i spiserøret eller endetarmen, inkontinens, økt appetitt, betennelse i slimhinnen i magen og tarmen, mageproblemer, løs avføring,
- urineringsforstyrrelse, urinveisinfeksjon,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, forstyrrelse i skjeden, betennelse i skjeden, testikkelsmerte, utvikling av mannlige kroppstrekk,
- kviser, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), økt eller redusert følelse ved berøring, økt svette, økte muskelbevegelser, spente muskler smerte i lemmene, neglproblem, nummen eller kriblende følelse, blek hud, utslett med opphøyde flekkvise sår, skjelvende hender, rødhet i huden eller hudproblem, misfarginger i huden, overfølsomhet for sollys, hudsår, hevelser pga overskudd av vann, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), skjelving, svulst (uspesifisert).

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

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

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

Dette legemidlet i kombinasjon med et alfainterferonprodukt kan også forårsake:

- aplastisk anemi, ren erytroaplasi (en tilstand hvor kroppen har ingen eller redusert produksjon av røde blodceller); som forårsaker alvorlig anemi, symptomer som inkluderer unormal tretthet og mangel på energi,
- vrangforestillinger, infeksjon i øvre og nedre luftveier,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- alvorlig utslett som kan være forbundet med blemmer i munn, nese, øye og andre slimhinne-membraner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blemmer og avskalling av det øvre laget i huden).

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

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

Dette legemidlet i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også forårsake:

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

**Du eller din omsorgsperson må ringe lege umiddelbart dersom du har noen av disse bivirkningene.**

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

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

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

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakkingsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ribavirin Teva**

**Oppbevares utilgjengelig for barn.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forandring av kapslens utseende.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ribavirin Teva**

Virkestoff er 200 mg ribavirin.

Andre innholdsstoffer er kalsiumhydrogenfosfat, krysskarmellosenatrium, povidon, magnesiumstearat. Kapselskjellet inneholder titandioksid (E171) og gelatin. Kapseltrykket inneholder skjellakk, titandioksid (E171) og indigokarmin (E132)

### **Hvordan Ribavirin ser ut og innholdet i pakningen**

Ribavirin Teva er hvite, ugjennomsiktige, harde kapsler stemplet med blått blekk.

Ribavirin Teva er tilgjengelig i forskjellige pakningsstørrelser inneholdende 84, 112, 140 eller 168 kapsler á 200 mg som skal svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Legen vil foreskrive den pakningsstørrelsen som er best for deg.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

### **Tilvirker**

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S.  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).