

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver Ribavirin Teva Pharma B.V. tafla inniheldur 200 mg af ribavírini. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.
Ljósbleik eða bleik („93“ grafið á aðra hliðina og „7232“ á hina).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ribavirin Teva Pharma B.V. er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá börnum (börn 3 ára og eldri og unglingar) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir, sem er reyndur í meðferð langvinnrar lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og stjórna henni.

Skammtar

Nota skal Ribavirin Teva Pharma B.V. eins og lýst er í kafla 4.1.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. varðandi viðbótar upplýsingar um ávísun þeirra lyfja og frekari skömmtunarráðleggingar og samhliða gjöf með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Gefa skal Ribavirin Teva Pharma B.V. töflur til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum (að morgni og að kvöldi) með mat.

Fullorðnir:

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Ribavirin Teva Pharma B.V. eru háð þyngd sjúklings og lyfinu sem notað er samhliða. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Í þeim tilfellum þar sem engin ákveðin ráðlegging á skömmtun liggur fyrir skal nota eftirfarandi skammt: Þyngd sjúklings: < 75 kg = 1.000 mg og > 75 kg = 1.200 mg.

Börn:

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 3 ára.

Athugið: fyrir sjúklinga sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypst töflur er hægt að fá ríbavírinn lausn til inntöku sem nota má eftir þörfum:

Skömmtun ríbavírins fyrir börn og unglunga fer eftir líkamsþyngd sjúklings.

Til dæmis er skömmtunin samkvæmt líkamsþyngd sem notuð er með inerferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b sýnd í **töflu 1**. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki ríbavírinn skömmtunarleiðbeiningunum sem eru sýndar í **töflu 1**.

| Tafla 1 Ríbavírinn Teva Pharma B.V. skammtar byggt á þyngd við samhliða notkun ásamt interferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b hjá börnum | | |
|--|---|--------------------------------|
| Líkamsþyngd sjúklings (kg) | Dagskammtur ríbavírins | Fjöldi 200 mg taflna |
| 47 - 49 | 600 mg | 3 x 200 mg töflur ^a |
| 50 - 65 | 800 mg | 4 x 200 mg töflur ^b |
| > 65 | Sjá ráðleggingar um skammta fullorðinna | |

a: 1 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 2 að kvöldi

Breyting skammta vegna aukaverkana

Breyting skammta hjá fullorðnum

Minnkun ríbavírinn skammta veltur á upphafsskammtinum af ríbavírinni sem fer eftir því hvaða lyf er notað í samsetningu með ríbavírinni.

Ef sjúklingur fær alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírinni, skal breyta ríbavírinn skammtinum eða stöðva meðferðina eins og við á, þar til aukaverkuninni linnir eða alvarleiki minnkar.

Í **töflu 2** eru leiðbeiningar um skammtabreytingar og stöðvun meðferðar sem byggðar eru á þéttni blóðrauða, hjartastarfsemi og þéttni óbundins bílírúbíns.

| Tafla 2 Meðhöndlun aukaverkana | | |
|--|---|---|
| Niðurstöður mælinga | Minnka ríbavírinn skammt* ef: | Stöðva ríbavírinn meðferð ef: |
| Blóðrauði hjá sjúklingum með enga hjartasjúkdóma | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Blóðrauði: Sjúklingar með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm | ≥ 2 g/dl minnkun á blóðrauða á hvaða 4 vikna tímabili sem er, meðan á meðferð stendur (varanleg skammtaminnkun) | < 12 g/dl þrátt fyrir 4 vikur á minnkuðum skammti |
| Bílírúbín – óbundið | > 5 mg/dl | > 4 mg/dl (fullorðnir) |

* Hjá sjúklingum sem fá 1.000 mg (< 75 kg) eða 1.200 mg (> 75 kg) skammt, skal minnka ríbavírinn skammtinn í 600 mg/sólarhring (gefið sem ein 200 mg tafla að morgni og tvær 200 mg töflur að kvöldi). Ef óeðlilega ástandinu er snúið við má hefja ríbavírinn meðferð aftur með 600 mg á sólarhring og hækka síðan frekar í 800 mg á sólarhring samkvæmt ákvörðun læknisins sem sér um meðferðina. Hinsvegar er ekki ráðlagt að fara aftur í hærri skammta.

Hjá sjúklingum sem fá 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) eða 1.400 mg (> 105 kg) skammt er skammtur ríbavírins minnkaður í 1. skipti um 200 mg/sólarhring (nema hjá sjúklingum sem fá 1.400 mg, þá er skammturinn minnkaður um 400 mg/sólarhring). Ef þörf krefur er skammtur ríbavírins minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar ríbavírinn skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg daglega, fær hann ein 200 mg tafla að morgni og ein 200 mg tafla að kvöldi.

Í þeim tilfellum þar sem alvarleg aukaverkun er hugsanlega tengd lyfjunum sem notuð eru með ríbavírini, skal sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki ríbavírinn skömmtunarbreytingunum og/eða leiðbeiningum um stöðvun meðferðar sem eru sýndar í **töflu 2**.

Breyting skammta hjá börnum

Minnkun skammta hjá börnum sem ekki eru með hjartasjúkdóm fylgir sömu leiðbeiningum og fyrir fullorðna sem ekki eru með hjartasjúkdóm varðandi blóðrauðagildi (**tafla 2**).

Engin gögn liggja fyrir varðandi börn með hjartasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Tafla 3 sýnir leiðbeiningar um stöðvun meðferðar byggða á þéttni óbundins bílirúbíns hjá sjúklingnum.

| Tafla 3 Meðhöndlun aukaverkana | |
|---------------------------------------|--|
| Niðurstöður mælinga | Stöðva ríbavírinn meðferð ef: |
| Bílirúbín – óbundið | > 5 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með interferon alfa-2b) eða > 4 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með peginterferon alfa-2b) |

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki virðast vera marktæk aldurstengd áhrif á lyfjahvörf ríbavírins. Eins og hjá yngri sjúklingum verður samt að athuga nýrnastarfsemi fyrir gjöf ríbavírins (sjá kafla 5.2).

Börn (börn 3 ára og eldri og unglingar)

Ríbavírinn má nota í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2b eða interferon alfa-2b (sjá kafla 4.4).

Velja skal ríbavírinn lyfjaform eftir því sem hentar hverjum sjúklingi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ríbavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun hjá þessum sjúklingum. Engin gögn liggja fyrir.

Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru með ríbavírini varðandi frekari skömmtunarráðleggingar við samhliða gjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ríbavírins breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á kreatínínúthreinsun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því er mælt með athugun á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með ríbavírini hefst. Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun er 30-50 ml/mínútu) eiga að fá breytilega sólarhringsskammta, 200 mg og 400 mg. Fullorðnir sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mínútu) og sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sem eru í blóðskilun eiga að fá ríbavírinn 200 mg/sólarhring. **Tafla 4** sýnir leiðbeiningar um skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til blóðleysis. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

| Tafla 4 Skammtabreytingar vegna skertrar nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum | |
|--|--|
| Kreatínínúthreinsun | Ríbavírinn skammtur (á sólarhring) |
| 30 til 50 ml/mín | Breytilegir skammtar, 200 mg og 400 mg annan hvern dag |
| Mínna en 30 ml/mín | 200 mg á sólarhring |
| Blóðskilun (nýrnasjúkdómur á lokastigi) | 200 mg á sólarhring |

Skert lifrarstarfsemi

Engar lyfjahvarfa milliverkanir virðast vera á milli ríbavírins og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini varðandi notkun hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur.

Lyfjagjöf

Ríbavírin Teva Pharma B.V. er ætlað til inntöku með mat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Hjá konum á barneignaraldri má ekki hefja gjöf ríbavírins fyrir en skýrsla um neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, rétt áður en meðferð á að hefjast.
- Brjóstagjöf.
- Saga um fyrirbyggjandi alvarlegan hjartasjúkdóm, þar með talinn óstöðugur og ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur, síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4).
- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).

Vinsamlega lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf sem notuð eru í samsetningu með Ríbavírin Teva Pharma B.V. varðandi frábendingar sem eiga við um þau lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ríbavírin á að nota í samsetningu með öðrum lyfjum (sjá kafla 5.1).

Vinsamlega lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir (peg)interferon alfa fyrir upplýsingar um ráðleggingar um eftirlit og meðhöndlun varðandi aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir áður en meðferð er hafin og aðrar varúðarráðstafanir sem tengjast (peg)interferon alfa.

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Alvarleg geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.).
- Vaxtarskerðing hjá börnum og unglíngum sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.
- Hækkun skjaldkirtilsstyrkihormóns hjá börnum og unglíngum.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar.

Börn

Þegar ákveðið er að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum. Ákvörðunina um meðhöndlun skal meta í hverju tilfalli fyrir sig.

Blóðlýsa

Í klínískum rannsóknum lækkaði magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglínga sem meðhöndluð voru með ríbavírini ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Þó svo að ríbavírin hafi ekki bein áhrif á starfsemi hjarta og æða, getur blóðleysi sem tengist inntöku ríbavírins valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóma, eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma ríbavírin með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískt meðan á meðferð stendur. Ef hjartastarfsemi versnar skal stöðva meðferð (sjá kafla 4.2).

Hjarta og æðar

Fylgjast skal vel með fullorðnum sjúklingum með sögu um hjartabilun, kransæðastíflu og/eða hjartsláttartruflanir. Mælt er með að tekið sé hjartalínurit, hjá þeim sjúklingum sem hafa átt við hjartasjúkdóma að stríða, fyrir og meðan á meðferð stendur. Hjartsláttartruflanir (einkum ofanslegla) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð en það getur þurft að stöðva Ribavirin meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglunga með sögu um hjartasjúkdóm.

Hætta á vanskapandi áhrifum

Áður en meðferð með ribavírini er hafin þarf lækurinn að upplýsa á greinargóðan hátt bæði karl- og kvenkyns sjúklinga um hættuna á vanskapandi áhrifum af völdum ribavírins, nauðsyn þess að nota áhrifaríka og samfellda getnaðarvörn, möguleikann á því að getnaðarvarnir geti brugðist og hugsanlegar afleiðingar þungunar ef hún skyldi koma upp meðan á meðferð með ribavírini stendur (sjá kafla 4.6). Varðandi rannsóknarstofueftirlit með þungun, vinsamlegast sjáið Mælingar.

Brátt ofnæmi

Ef til bráðaofnæmisviðbragða kemur (t.d. ofsakláði, ofnæmisjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva ribavírinn meðferð strax og grípa til viðeigandi lyfjameðferðar. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó sjúklingur fái tímabundin útbrot.

Lifrarstarfsemi

Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum sem fá verulega truflun á lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ribavírini varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða breytingar á skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ribavírins breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Þess vegna er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en ribavírinn meðferð er hafin. Vegna umtalsverðrar hækkunar á ribavírini í plasmabéttni hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi er skammtaaðlögun ribavírins ráðlögð hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náíð eftirlit með þéttni blóðrauða meðan á meðferð stendur og beita aðgerðum til úrbóta eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Hugsanleg aukning ónæmisbælingar

Tilkynnt hefur verið um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu sem kemur fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferons og ribavírins ásamt azatíópríni. Þessi eiturverkun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV veirumeðferð og samtímis azatíóprín meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein sér að nýju (sjá kafla 4.5).

HCV/HIV samtímis smit

Eiturverkun í hvatberum og mjólkursýrublóðsýring: Gæta skal varúðar hjá einstaklingum sem eru HIV smitaðir og jafnframt smitaðir af HCV og fá meðferð með núkleósíð bakrita hemli (NRTI) (sérstaklega ddI og d4T) samtímis meðferð með interferon alfa/ribavírini. Hjá þýðinu sem er HIV-jákvætt og er meðhöndlað með NRTI, skulu lækur fylgjast vel með einkennum um eituráhrif í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu þegar ribavírinn er gefið. Fyrir nánari upplýsingar, sjá kafla 4.5.

Lifrabilun hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV og með langt gengna skorpulífur:

HIV/HCV samtímis sýktir sjúklingar með langt gengna skorpulífur sem eru á samsettri andretrovírameðferð (combined antiretroviral therapy (cART)) geta verið í aukinni hættu á lifrabilun og dauða. Aðrir grunnþættir hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabilun eru meðferð með didanósíni og hækkað bílirúbín í sermi.

Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andretróveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu þurfa að vera undir nánun eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh skala meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða skammtabreytingar. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm sem þróast í lifrabílu á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretróveirulyfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum með samhliða HCV/HIV smit:

Sjúklingar sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ríbavírinn meðferð og cART geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum blóðgildum (svo sem daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HCV sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að ráða við stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast skal náið með blóðgildum þessa sjúklingahóps (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Mælingar“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem fá ríbavírinn og zídovúðin, því er ekki mælt með því að nota ríbavírinn og zídovúðin samtímis (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4 gildi:

Takmörkuð gögn um verkun og öryggi (N=25) liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru samtímis HCV/HIV sýktir og eru með CD4 gildi lægri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4 gildi.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis HCV meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og ríbavírins.

Mælingar

Stöðluð blóðpróf (blóðhagur [CBC], deilitalning, blóðflagnatalning, elektrólýtar, kreatínín, lifrarpróf, þvagsýra) og þungunarpróf verður að gera hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Eftirfarandi eru leiðbeinandi lágmarksgildi áður en Ribavírinn meðferð hefst:

Blóðrauði Fullorðnir: ≥ 12 g/dl (konur); ≥ 13 g/dl (karlar)
Börn og unglingar: ≥ 11 g/dl (konur); ≥ 12 g/dl (karlar)

Blóðpróf eru athuguð í 2. og 4. viku meðferðar, og síðan reglulega eins og viðeigandi þykir klínískt. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Vegna blóðlýsu getur þvagsýra aukist við inntöku ríbavírins og verður því að fylgjast vel með mögulegri myndun þvagsýrugigtar hjá sjúklingum með aukna áhættu.

Hjálparefni

Natríum

Lýfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum þar sem notuð voru lifrar míkrosóm bæði úr mönnum og rottum sýndu að cýtókróm P450 ensím taka engan þátt í umbroti ríbavírins. Ríbavírinn hefur ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím. Engar vísbendingar hafa komið fram í eitrunarrannsóknum um að ríbavírinn hafi

hvetjandi áhrif á lifrarendím. Þess vegna er mjög lítil möguleiki á milliverkunum sem byggjast á P450 ensímum.

Ríbavírinn getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydrógenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósín mónófosfati (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eiturvekun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun pegýleraðs interferons alfa og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ávinningur af gjöf ríbavírins samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eitúraðhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Engar milliverkanarannsóknir hafa farið fram á ríbavírinn og öðrum lyfjum, fyrir utan peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og sýrubindandi lyfjum.

Í fjölskammta lyfjahvarfa rannsókn komu engar milliverkanir fram milli ríbavírinn og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Sýrubindandi lyf

Aðgengi ríbavírins 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfi sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC₀₋₂₄ lækkaði um 14 %. Það er hugsanlegt að minnkað aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna lengingar á flutningstíma ríbavírins í meltingarvegi eða breyttu sýrustigi. Þessi milliverkun er ekki talin vera læknisfræðilega marktæk.

Núkleósíð hliðstæður

Notkun á núkleósíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núkleósíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fosfórýleruð umbrotsefni púrín núkleósíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núkleósíð hliðstæður valda (t.d. dídánósín og abacavir). Samhliða gjöf ríbavírinn og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eitúraðhrif í hvatberum, einkum hækkun mjólkursýru í blóði (lactic acidosis) og brisbólgu og var það í sumum tilvikum banvænt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum ríbavírins þegar zídovúðin er notað sem hluti meðferðar við HIV sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírinn og zídovúðins vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Ef samsett andretróveirumeðferð hefur verið ákveðin á að hugleiða annað lyf í stað zídovúðins. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídovúðins.

Möguleiki á milliverkunum getur varað allt upp í tvo mánuði (fimm helmingunartímar ríbavírinn) eftir að ríbavírinn meðferð lýkur vegna hins langa helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

Engin vísbending er um milliverkun ríbavírinn við non-núkleósíð lyf sem hindra virkni bakrita eða próteasa hemla.

Niðurstöður sem birtar hafa verið um samhliða notkun abacavirs og ríbavírinn eru misvísandi. Nokkrar niðurstöður benda til þess að hjá sjúklingum sem samtímis eru HIV/HCV sýktir og fá andretróveirumeðferð með abacavir sé hætta á lægra svarhlutfalli við meðferð með pegýleruðu interferoni/ríbavírinni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar

Ríbavírinn má ekki nota handa þunguðum konum (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ýrtruðu aðgátar skal gætt svo forðast megi þungun hjá konum í meðferð (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja ríbavírinn meðferð fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, sem gert er rétt áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að henni lýkur og gangast undir þungunarpróf reglulega, einu sinni í mánuði, meðan á meðferð stendur. Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur eða innan fjögurra mánaða frá lokum hennar verður að upplýsa sjúklinginn um verulega hættu á vansköpun fósturs af völdum ríbavírins (sjá kafla 4.4).

Konur karlkyns sjúklinga

Mjög mikilvægt er að koma í veg fyrir að kona karlkyns sjúklings sem tekur ríbavírinn verði þunguð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3). Ríbavírinn safnast fyrir í frumum líkamans og skilst mjög hægt út úr líkamanum. Ekki er vitað hvort ríbavírinn í sæði hafi hugsanleg vansköpunaráhrif eða eituráhrif á erfðafni fósturvísa/fósturs í mönnum. Þótt upplýsingar varðandi u.þ.b. 300 þunganir, með framsýnni eftirfylgni, þar sem feðurnir notuðu ríbavírinn, hafi ekki sýnt aukna hættu á vansköpunum, né heldur neina sérstaka tegund vansköpunar samanborið við almennt þýði, skal ráðleggja annaðhvort karlkyns sjúklingsum eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ríbavírinni stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur. Á þessum tíma skal framkvæma reglubundin mánaðarleg þungunarpróf. Körlum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til þess að minnka líkurnar á að ríbavírinn berist til makans.

Meðganga

Ekki á að nota ríbavírinn á meðgöngu. Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að ríbavírinn hafi vanskapandi áhrif og eiturverkandi áhrif á erfðarefni (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ríbavírinn skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana á brjóstmylkninga, verður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

- Frjósemi: Í dýrarrannsóknum olli ríbavírinn áhrifum á sæðismyndun sem gengu til baka (sjá kafla 5.3).
- Vansköpunaráhrif: Sýnt hefur verið fram á að ríbavírinn getur valdið marktækri vansköpun og/eða dauða fósturvísa hjá öllum dýrategundum sem fullnægjandi rannsóknir hafa farið fram á, eftir skammta sem voru allt niður í einn tuttugasta af ráðlögðum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).
- Eituráhrif á erfðarefni: Ríbavírinn veldur eituráhrifum á erfðarefni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ríbavírinn hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla; en þegar önnur lyf eru notuð með getur það haft áhrif. Þess vegna skal vara sjúklinga, sem finna fyrir þreytu, syfju eða ringlun meðan á meðferð stendur, við að aka bifreið og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Eitt mikilvægasta öryggisatriðið varðandi ríbavírinn er blóðlýsublóðleysi sem kemur fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Blóðlýsublóðleysi í tengslum við ríbavírinn meðferð getur valdið skertri hjartastarfsemi og/eða versnun fyrirbyggjandi hjartasjúkdóms. Hækkun þvagsýru og óbundins bilirúbíns í tengslum við blóðlýsu hefur einnig komið fram hjá sumum sjúklingsum.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla koma fyrst og fremst úr klínískum rannsóknum og/eða úr aukaverkanatilkyningum sem hafa borist þegar ríbavírinn er notað í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja sem notuð eru í samsetningu með ríbavírinni varðandi aðrar aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar fyrir þau lyf.

Fullorðnir

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b

Tíðni aukaverkana ríbavírins er metin út frá fjórum klínískum rannsóknum á sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með interferoni áður (interferon-naíve sjúklingar): tvær þeirra voru á ríbavírinn ásamt interferon alfa-2b og tvær rannsóknir voru á ríbavírinni ásamt peginterferon alfa-2b.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa-2b og ríbavírinn vegna sjúkdómsendurkomu í kjölfar interferon alfa-2b meðferðar eða eru meðhöndlaðir í skemmri tíma eru líklegri til að þola meðferðina betur en lýst er að neðan.

Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 5** eru byggðar á klínískum rannsóknum í eitt ár hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og notkun eftir markaðssetningu. Ákveðinn fjöldi aukaverkana, sem yfirleitt tengist interferon meðferð en sem greint hefur verið frá í sambandi við meðferð á lifrabólgu C (í samsettri meðferð með ríbavírinni) eru einnig taldar upp til upplýsinga í **töflu 5**. Sjá einnig samantektir á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b vegna aukaverkana sem hugsanlega má rekja til einlyfjameðferðar með interferoni. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eftir notkun ríbavírinn ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b | |
|--|---|
| Líffærakerfi | Aukaverkanir |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| Mjög algengar: | Veirusýking, hálsbólga |
| Algengar: | Bakteríusýking (þ.m.t. blóðsýking), sveppasýking, inflúensa, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrabólga, nefslímubólga, þvagfærasýking |
| Sjaldgæfar: | Sýking í neðri öndunarvegi |
| Mjög sjaldgæfar: | Lungnabólga* |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | |
| Algengar: | Ótilgreint æxli |
| Blóð og eitlar | |
| Mjög algengar: | Blóðleysi, daufkyrningafæð |
| Algengar: | Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð |
| Koma örsjaldan fyrir: | Vanmyndunarblóðleysi* (aplastic anemia) |
| Tíðni ekki þekkt: | Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun |
| Ónæmiskerfi | |

| | |
|-----------------------------|--|
| Sjaldgæfar: | Lyfjaofnæmi |
| Mjög sjaldgæfar: | Sarklíki*, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi) |
| Tíðni ekki þekkt: | Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni, rauðir úlfar, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjuþrengingar, bráðaofnæmi |
| Innkirtlar | |
| Algengar: | Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils |
| Efnaskipti og næring | |
| Mjög algengar: | Lystarleysi |
| Algengar: | Blóðsykurhækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vessapurð, aukin matarlyst, þorsti |
| Sjaldgæfar: | Sykursýki, hækkaðir þríglýseríðar í blóði* |
| Geðræn vandamál | |
| Mjög algengar: | Þunglyndi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi |
| Algengar: | Sjálfsvígshugmyndir, geðrof, árásargjörn hegðun, ringlun, uppnám, reiði, skapsveiflur, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, sinnuleysi, óeðlilegar draumfarir, óeðlilegur grátur |
| Sjaldgæfar: | Sjálfsvígstilraunir, felmturskast, ofskynjanir |
| Mjög sjaldgæfar: | Geðhvörf* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Sjálfsvíg* |
| Tíðni ekki þekkt: | Manndrápshugleiðingar*, oflæti*, breyting á vitrænu mati (mental status) |
| Taugakerfi | |
| Mjög algengar: | Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting |
| Algengar: | Óminni, skert minni, yfirlið, mígreni, hreyfiglöp, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfgi, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn |
| Sjaldgæfar: | Taugakvilli, úttaugakvilli |
| Mjög sjaldgæfar: | Flog (krampar)* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Heilablóðfall*, blóðþurrð í heilæðum*, heilakvilli*, fjöltaugakvilli* |
| Tíðni ekki þekkt: | Andlitslömun, eintaugakvillar |
| Augu | |
| Algengar: | Sjóntruflanir, þokusýn, tárubólga, augnþirringur, augnverkur, óeðlileg sjón, truflun í tárakirtlum, augnþurrkur |
| Mjög sjaldgæfar: | Blæðing í sjónu*, sjónukvillar (m.a. sjóndepilsbjúgur)*, stífla í sjónhimnuslagæð*, æðastífla í sjónu*, sjóntaugarþroti*, doppubjúgur*, skert sjónskerpa eða sjónsvið*, vilsa í sjónu |
| Eyru og völundarhús | |
| Algengar: | Svimi, heyrnarskerðing /-leysi, eyrnasuð, eyrnaverkur |
| Hjarta | |
| Algengar: | Hjartsláttarónot, hraðsláttur |
| Sjaldgæfar: | Hjartadrep |
| Mjög sjaldgæfar: | Hjartavöðvakvilli*, hjartsláttartruflanir* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Blóðþurrð í hjarta* |
| Tíðni ekki þekkt: | Vökvi í gollurshúsi*, gollurshússbólga* |
| Æðar | |
| Algengar: | Háþrýstingur, lágþrýstingur, húðroði |

| | |
|--|--|
| Mjög sjaldgæfar: | Æðabólga |
| Koma örsjaldan fyrir: | Útlæg blóðþurrð* |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| Mjög algengar: | Andnauð, hósti |
| Algengar: | Blóðnasir, öndunarfærakvillar, þrengsli í öndunarvegi, þrengsli í ennisholum, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, þurr hósti |
| Koma örsjaldan fyrir: | Lungnaferð*, lungnabólga (pneumonitis)*, millivefsbjúgbólga lungna* |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar: | Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur |
| Algengar: | Munnbólga með sárum, munnbólga, sár í munni, ristilbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélindabakflæði*, tungubólga, varabólga, þaninn kviður, blæðing úr góm, bólga í góm, lausar hægðir, tannkvillar, hægðatregða, uppþemba |
| Sjaldgæfar: | Brisbólga, verkur í munni |
| Mjög sjaldgæfar: | Blóðþurrðarristilbólga |
| Koma örsjaldan fyrir: | Sáraristilbólga* |
| Tíðni ekki þekkt: | Tannholdskvillar, tannvandamál, litabreytingar á tungu |
| Lifur og gall | |
| Algengar: | Lifrarstækkun, gula, aukið bilirúbín í blóði* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Eituráhrif á lifur (þ.m.t. banvæn)* |
| Húð og undirhúð | |
| Mjög algengar: | Skalli, kláði, þurr húð, útbrot |
| Algengar: | Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, nætursviti, mikil svitamyndun, húðbólga, þrymlabólur, kýlasótt*, roðapot, ofsakláði, húðkvilli, mar, aukin svitamyndun, óeðlileg áferð hárs, naglakvilli* |
| Mjög sjaldgæfar: | Sarklíki í húð |
| Koma örsjaldan fyrir: | Stevens Johnson heilkenni*, drep í húðþekju* (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt* |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| Mjög algengar: | Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi |
| Algengar: | Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum |
| Sjaldgæfar: | Beinverkir, vöðvamáttleysi |
| Mjög sjaldgæfar: | Rákvöðvalýsa*, vöðvaþroti* |
| Nýru og þvagfæri | |
| Algengar: | Tíð þvaglát, ofsamiga, óeðlilegt þvag |
| Mjög sjaldgæfar: | Nýrnabilun*, skert nýrnastarfsemi* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Nýrungaheilkenni* |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| Algengar: | <u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, tíðaverkir, verkir í brjóstum, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli. <u>Karlar</u> : getuleysi, bólga í blöðruhálskirtli, ristuflanir Kynlífsröskun (ótilgreind)* |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Mjög algengar: | Þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þröttleysi, erting |
| Algengar: | Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, þjúgur í útlimum, |

| | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| | lasleiki, óeðlileg líðan, þorsti |
| Sjaldgæfar: | Andlitsbjúgur |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Mjög algengar: | Þyngdartap |
| Algengar: | Hjartamurr |

*Þar sem ríbavírinn hefur alltaf verið gefið ásamt alfa interferon lyfi og þar sem ekki er hægt að mæla tíðni fyrir þær aukaverkanir í listanum sem endurspeglar reynslu eftir markaðssetningu er tíðnin sem gefin er upp hér að ofan fengin úr klínískum rannsóknum með ríbavírini í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu eða ópegýleruðu).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lækkun blóðrauða um > 4 g/dl sást hjá 30 % sjúklinga á ríbavírini og peginterferon alfa-2b og 37 % sjúklinga á ríbavírini og interferon alfa-2b. Lækkun blóðrauða undir 10 g/dl sást hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglunga á ríbavírinn meðferð ásamt annað hvort peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Flest tilfelli blóðleysis, daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (WHO gráða 1 eða 2). Það voru nokkur tilfelli alvarlegrar daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ríbavírini ásamt peginterferon alfa-2b (WHO gráða 3: 39 af 186 [21 %]; og WHO gráða 4: 13 af 186 [7 %]); tilkynnt var um WHO gráðu 3 hvítkornaskort í 7 % tilfella.

Hækkun þvagsýru og óbeinna bilirúbíngilda í tengslum við blóðlýsu sást í klínískum rannsóknum hjá nokkrum sjúklingum á ríbavírini ásamt peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, en gildin urðu aftur eðlileg fjórum vikum eftir meðferðarlok. Mjög fáir þeirra sjúklinga þar sem þvagsýra hækkaði í samsettri meðferð fengu klíníska þvagsýrugigt og ekki þurfti að breyta skömmtum eða hætta þátttöku í klínískum rannsóknum vegna þessa.

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir og fá ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með aðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í rannsóknum með tíðninni > 5 %: sveppasýking í munni (14 %), áunninn fitukykingur (13 %), fækkun CD4 eítílfruma (8 %), lystarleysi (8 %), aukinn gamma-glutamýltransferasi (9 %), bakverkur (5 %), aukinn amýlasi í blóði (6 %), aukin mjólkursýra í blóði (5 %), frumusundrandi lifrabólga (6 %), aukinn lípasi (6 %) og verkur í útlimum (6 %).

Eiturverkun í hvatberum

Greint hefur verið frá eiturverkun í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fá núkleósíðbakritahemla ásamt ríbavírini vegna samtímis HCV sýkingar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Þótt eiturverkanir á blóð eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftar komið fram hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með breyttum skömmtum og sjaldan var um ótímabær meðferðarlok að ræða (sjá kafla 4.4). Oftar var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b en hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b. Í Rannsókn 1 (sjá kafla 5.1), kom í ljós lækkun á heildarfjölda daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12 % (23/194) sjúklinga sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b.

Fækkun CD4 eítílfrumna

Samsett meðferð með ríbavírinn og peginterferon alfa-2b tengist lækkun á heildarfjölda CD4+ frumna fyrstu 4 vikurnar án lækkunar á hlutfalli CD4+ frumna. Minnkaður fjöldi CD4+ frumna gekk til baka ef skammtar voru lækkaðir eða meðferð hætt. Notkun ríbavírins í samsettri meðferð með peginterferon

alfa-2b hafði engin sjáanleg neikvæð áhrif á HIV sýkingu í blóði meðan á meðferðinni stóð eða við eftirfylgni. Takmarkaðar upplýsingar varðandi öryggi (N = 25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir og með CD4+ gildi < 200/μl (sjá kafla 4.4).

Vísað er í samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis HCV meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og hugsanlega skörun eiturverkana þegar ríbavírinn er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

Börn:

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglingum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með pegintron alfa-2b og ríbavírinn þurfti að breyta skömmtum hjá 25 % sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtaskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með pegyleruðu interferon alfa-2b og ríbavírinn sást vaxtaskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtaskerðing var mjög algengt meðan á meðferð stóð (í lok meðferðar var meðaltals lækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70 % sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðaltals lækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20 % barnanna voru áfram með vaxtaskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Níutíu og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtímaeftirfylgnirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfylgni samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfylgni. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun líkamsþyngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, við lok langtímaeftirfylgni í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamsþyngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarhóp meðan á meðferðarfasanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfylgnitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80 %), höfuðverkur (62 %), daufkyrningafæð (33 %), þreyta (30 %), lystarleysi (29 %) og roði við stungustað (29 %). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir sem voru tilkynntar hjá 7 % (8/107) sjúklinga voru verkur á stungustað (1 %), verkur í útlimum (1 %), höfuðverkur (1 %), daufkyrningafæð (1 %) og hiti (4 %). Mikilvægar aukaverkanir sem komu fram við meðferð hjá sjúklingahópi voru taugaveiklun (8 %), árásargirni (3 %), reiði (2 %), þunglyndi/geðdeyfð (4 %) og vanstarfsemi skjaldkirtils (3 %), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxíni við vanstarfsemi skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Samsett meðferð með interferon alfa-2b

Í klínískum rannsóknnum á samsettri meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírinni hjá 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6 % í meðferð vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá

takmörkuðum fjölda barna og unglunga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtaskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21 %) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða, hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtímaeftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með interferon alfa-2b og ríbavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir samanborið við fullorðna sjúklinga (2,4 % á móti 1 %) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, geðsveiflur og svefnhöfða) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og geðsveiflur oftast fyrir hjá börnum og unglungum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30 % sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 6** byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með ríbavírini og interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b á börnum og unglungum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Tafla 6 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með ríbavírini ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b stungulyfi hjá börnum og unglungum | |
|--|---|
| Líffærakerfi | Aukaverkanir |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| Mjög algengar: | Veirusýking, hálsbólga |
| Algengar: | Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, hálsbólga af völdum streptókokka, miðeyrnabólga, tannígerð, influensa, herpes sýking í munn, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaþroti, maga- og garnabólga |
| Sjaldgæfar: | Lungnabólga, iðraþráðormasýki, njálgur, ristill, húðnetjubólga |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ) | |
| Algengar: | Ótilgreint æxli |
| Blóð og eitlar | |
| Mjög algengar: | Blóðleysi, daufkyrningafæð |
| Algengar: | Blóðflagnafæð, eitlakvilli |
| Innkirtlar | |
| Mjög algengar | Vanstarfsemi skjaldkirtils |
| Algengar: | Ofvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu |
| Efnaskipti og næring | |
| Mjög algengar: | Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst |

| | |
|--|--|
| Algengar: | Hækkaðir þríglýseríðar í blóði, þvagsýrudreyri |
| Geðræn vandamál | |
| Mjög algengar: | Þunglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki |
| Algengar: | Sjálfsvígshugmyndir, árásargirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi |
| Sjaldgæfar: | Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martraðir |
| Taugakerfi^s | |
| Mjög algengar: | Höfuðverkur, sundl |
| Algengar: | Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefnþrunging, truflun á athygli, lítil svefngæði |
| Sjaldgæfar: | Taugaverkir, svefnhöfgi, skynhreyfiofþvirkni |
| Augu | |
| Algengar: | Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tákirtilskvilli |
| Sjaldgæfar: | Blæðing frá tárú, kláði í auga, glærubólga, þokusýn, ljósfælni |
| Eyru og vöfundarhús | |
| Algengar: | Svimi |
| Hjarta | |
| Algengar: | Hraðtaktur, hjartsláttarónot |
| Æðar | |
| Algengar: | Fölvi, húðroði |
| Sjaldgæfar: | Lágþrýstingur |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| Algengar: | Andnauð, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri, verkur í koki og barkakýli |
| Sjaldgæfar: | Önghljóð, óþægindi í nefi |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar: | Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur |
| Algengar: | Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindisbakflæði, endaðarmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli, óþægindi í maga, verkur í munni |
| Sjaldgæfar: | Tannholdsbólga |
| Lifur og gall | |
| Algengar: | Óeðlileg lifrarstarfsemi |
| Sjaldgæfar: | Lifrarstækkun |
| Húð og undirhúð | |
| Mjög algengar: | Skalli, útbrot |
| Algengar: | Kláði, aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, ofsviti, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, þurr húð, roðapott, mar |
| Sjaldgæfar: | Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, hreistrun |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| Mjög algengar: | Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og vöðvum |
| Algengar: | Verkir í útlimum, verkur í baki, vöðvakreppa |
| Nýru og þvaggfæri | |
| Algengar: | Ósjálfráð þvagliát, þvagliátskvilli, þvagleki, próteinmiga |
| Æxlunarfæri og brjóst | |

| | |
|--|--|
| Algengar: | <u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum |
| Sjaldgæfar: | Konur: tíðabrautir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Mjög algengar: | Þreyta, kuldaþrollur, hiti, influensulík veikindi, slen, lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað |
| Algengar: | Brjóstverkur, bjúgur, verkur, kuldatilfinning |
| Sjaldgæfar: | Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Mjög algengar: | Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§] |
| Algengar: | Aukið skjaldkirtilsstýrihormón í blóði, aukið skjaldglóbúlín |
| Sjaldgæfar: | Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsfótefnamælinga |
| Áverkar og eitranir | |
| Algengar: | Sundurtætt húð |
| Sjaldgæfar: | Mar |

Flestar breytingar á rannsóknastofuniðurstöðum í ríbavírín/peginterferon alfa-2b rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðflagna, daufkyrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða stöðvunar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknastofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu ríbavírín ásamt peginterferon alfa-2b í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum með ríbavírín ásamt peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b var hámarks ofskömmun sem tilkynnt var 10 g af Ribavirin (50 x 200 mg filmuhúðaðar töflur) og 39 milljón alþjóðlegar einingar af interferon alfa-2b (13 innspýtingar undir húð af 3 milljón alþjóðlegum einingum) tekið á einum degi af sjúklingi sem var í sjálfsvígshugleiðingum. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (HCV), ATC flokkur: J05AP01.

Verkunarháttur

Ríbavírín (Ribavirin), sem er samtengd núkleósíð hliðstæða, verkar *in vitro* á sumar RNA og DNA veirur. Verkunarmáti ríbavíríns í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HCV, er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á ríbavírín til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinna lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að Ribavirin einlyfjameðferð hvorki fækkaði

lifrabólgu veirum (HCV-RNA) né bætti útlit lifrarvefs, eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Verkun og öryggi

Ríbavírinn í samsettri meðferð með veirulyfi með beina verkun:

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum samsvarandi veirulyfs með beina verkum fyrir fulla lýsingu á klínískum gögnum varðandi slíka samsetningu.

Eingöngu lýsing á notkun ríbavírins frá upphaflegu þróuninni með (peg)interferon alfa-2b kemur fram í þessari samantekt á eiginleikum lyfs.

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b:

Notkun ríbavírins í samsettri meðferð með interferon alfa-2b, var metin í fjölda klínískra rannsókna: Hæfir sjúklingar í þessar rannsóknir höfðu staðfesta langvinna lifrabólgu C með jákvæðu HCV-RNA pólýmerasa keðjuverkunarprófi (PCR) (> 30 a.e/ml), lifrarvefssýni í samræmi við vefræna greiningu á langvinnri lifrabólgu án annarra ástæðna fyrir langvinnri lifrabólgu, og afbrigðilegu ALT í sermi.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í þremur rannsóknum var notkun interferons athuguð hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með interferoni áður, tvær með ríbavírinni + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og ein með ríbavírinni + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Í öllum tilfellum stóð meðferðin í eitt ár og eftirfylgni í sex mánuði. Marktæk aukning varð á viðvarandi svörun í lok eftirfyllgninnar með því að bæta ríbavírinni við interferon alfa-2b (41 % á móti 16 %, $p < 0,001$).

Í klínísku rannsóknunum C95-132 og I95-143, kom fram að samsett meðferð með ríbavírinn + interferon alfa-2b er marktækt áhrifameiri en interferon alfa-2b gefið eitt og sér (tvöföldun í viðvarandi svörun). Samsetta meðferðin lækkaði einnig endurkomutíðni sjúkdómsins. Þetta átti við allar HCV arfgerðirnar, einkum arfgerð 1, þar sem bakslagstíðni lækkaði um 30% samanborið við interferon alfa-2b gefið eitt og sér.

Í klínískri rannsókn, C/I98-580, voru 1.530 sjúklingar, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir í eitt ár með einni af eftirtalinni meðferðarsamsetningu:

- Ribavírinn (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkróg/kg/viku) (n = 511)
- Ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkróg/kg/viku í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 míkróg/kg/viku í 11 mánuði) (n = 514)
- Ribavírinn (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 milljón alþjóðlegar einingar þrisvar í viku) (n = 505).

Þessi rannsókn sýndi að samsetningin ríbavírinn og peginterferon alfa-2b (1,5 míkróg/kg/viku) var marktækt áhrifameiri en samsetningin ríbavírinn og interferon alfa-2b, einkum hjá sjúklingum sem voru sýktir af arfgerð 1. Viðvarandi svörun var metin eftir svarhlutfalli sex mánuðum eftir lok meðferðarinnar.

HCV arfgerð og veirumagn í upphafi meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafi forspárgildi hvað varðar svarhlutfall. Í þessari rannsókn sást þó einnig að svarhlutfall var háð skammti Ribavírinn sem gefinn var ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum sem fengu > 10,6 mg/kg ríbavírinn (800 mg skammtur fyrir dæmigerðan 75 kg sjúkling), án tillits til arfgerðar eða veirumagns, var svarhlutfall verulega herra en hjá þeim sem fengu ≤ 10,6 mg/kg ríbavírinn (**Tafla 7**), og svarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu > 13,2 mg/kg ríbavírinn var enn herra.

| |
|--|
| Tafla 7 Viðvarandi svarhlutfall með ríbavírinni + peginterferon alfa-2b (út frá ríbavírinn skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni) |
|--|

| HCV arfgerð | Ribavirin skammtur (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
|------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Allar arfgerðir | Allir | 54 % | 47 % | 47 % |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| Arfgerð 1 | Allir | 42 % | 34 % | 33 % |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./m 1 | Allir | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Arfgerð 1 > 600.000 a.e./m 1 | Allir | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| Arfgerð 2/3 | Allir | 82 % | 80 % | 79 % |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

P 1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkroég/kg)
P 0,5/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 – 0,5 míkroég/kg)
I/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 milljón a.e.)

Í aðskildri rannsókn fengu 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 peginterferon alfa-2b, 1,5 míkroég/kg undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg-1.400 mg af ríbavírini til inntöku í 6 mánuði (aðeins þrjú sjúklingar vógu > 105 kg og fengu á grundvelli líkamsþyngdar 1.400 mg skammt) (**tafla 8**). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpulífur (Knodell 3/4).

| Tafla 8 Veirufraeðileg svörun í lok meðferðar, viðvarandi veirufraeðileg svörun og bakslag, eftir HCV-arfgerð og veirumagni* | | | |
|---|--|----------------------------------|----------------------|
| | Ríbavírinn 800-1.400 mg/dag ásamt peginterferon alfa-2b 1,5 míkroég/kg einu sinni í viku | | |
| | Lok meðferðar svörun | Viðvarandi veirufraeðileg svörun | Bakslag |
| Allir einstaklingar | 94 % (211/224) | 81 % (182/224) | 12 % (27/224) |
| HCV 2 | 100 % (42/42) | 93 % (39/42) | 7 % (3/42) |
| ≤ 600.000 a.e./ml | 100 % (20/20) | 95 % (19/20) | 5 % (1/20) |
| > 600.000 a.e./ml | 100 % (22/22) | 91 % (20/22) | 9 % (2/22) |
| HCV 3 | 93 % (169/182) | 79 % (143/182) | 14 % (24/166) |
| ≤ 600.000 a.e./ml | 93 % (92/99) | 86 % (85/99) | 8 % (7/91) |
| > 600.000 a.e./ml | 93 % (77/83) | 70 % (58/83) | 23 % (17/75) |

*Lítið var þannig á að þeir sem voru með HCV-RNA-gildi, sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikomu í 12. viku og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikomu í 24. viku, væru með viðvarandi veirufraeðilega svörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við og eftir 12 vikna eftirfyllnirammann voru taldir vera með enga veirufraeðilega svörun í eftirfylgnikomu í 24. viku.

Sex mánaða meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í samsettu lykilrannsókninni; 5% á móti 14% þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18% á móti 49% þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) peginterferon alfa 2b, 1,5 míkroég/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt ríbavírini eftir

þyngd. Heildarhlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir 24 vikna meðferðartímabil var 50%. Fjörutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA þétni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga greindist í bráðabirgðarannsókn (n=49) og var síðar staðfest (n=48).

Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48 vikna meðferð geti tengst hærra hlutfalli viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 samanborið við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

Í stórri slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í 48 vikna meðferð með tveimur mismunandi meðferðaráætlunum með peginterferon alfa 2b/ríbavírini [peginterferon alfa 2b 1,5 míkróg/kg og 1 míkróg/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt ríbavírini 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 míkróg gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ríbavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir. Svörun við meðferðinni var metin eftir viðvarandi veirufræðilegri svörun sem er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (**sjá töflu 9**).

Tafla 9 Veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku, svörun í lok meðferðar, bakslagstíðni* og viðvarandi veirufræðileg svörun

| Meðferðarhópur | % (fjöldi) sjúklinga | | |
|---|--|--|---|
| | peginterferon alfa-2b 1,5 míkróg/kg + ríbavírinn | peginterferon alfa-2b 1 míkróg/kg + ríbavírinn | peginterferon alfa-2a 180 míkróg + ríbavírinn |
| Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku | 40 (407/1.019) | 36 (366/1.016) | 45 (466/1.035) |
| Svörun í lok meðferðar* | 53 (542/1.019) | 49 (500/1.016) | 64 (667/1.035) |
| Bakslag | 24 (123/523) | 20 (95/475) | 32 (193/612) |
| Viðvarandi veirufræðileg svörun | 40 (406/1.019) | 38 (386/1.016) | 41 (423/1.035) |
| Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV- RNA í 12. meðferðarviku | 81 (328/407) | 83 (303/366) | 74 (344/466) |

*HCV-RNA PCR-greining, með lægri magnákvörðunarmörk 27 a.e./ml

Snemmkomin veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku ekki fyrir hendi mælanlegt HCV-RNA með $< 2 \log_{10}$ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi upprætingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leiddi samsett meðferð með peginterferon alfa-2b (1,5 míkróg/kg)/ríbavírini til hærra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við peginterferon alfa-2b 1 míkróg/kg skammt. Þegar peginterferon alfa-2b 1,5 míkróg/kg ásamt ríbavírini var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum með eðlileg ALTgildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml í upphafi meðferðar og hjá sjúklingum > 40 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var hærra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

Forspárþættir viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður

Veirufræðileg svörun í 12. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 2 log lækkun eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirufræðileg svörun í 4. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 1 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegum HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímarpunktur (4. og 12. meðferðarvika) hafa forspárgildi varðandi viðvarandi veirufræðilega svörun (**tafla 10**).

| Tafla 10 Forspárþættir veirufræðilegrar svörunar í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg/ríbavírini 800-1.400 mg | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|
| | Neikvæðir | | | Jákvæðir | | |
| | Engin svörun í meðferð arviku | Engin varanleg svörun | Neikvæð forspár gildi | Svörun í viku | Viðvarandi svörun | Jákvæð forspárgildi |
| Arfgerð 1* | | | | | | |
| Við viku 4*** (n= 950) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir | 834 | 539 | 65 % (539/834) | 116 | 107 | 92 % (107/116) |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns | 220 | 210 | 95 % (210/220) | 730 | 392 | 54 % (392/730) |
| Við viku 12*** (n= 915) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir | 508 | 433 | 85 % (433/508) | 407 | 328 | 81 % (328/407) |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns | 206 | 205 | N/A† | 709 | 402 | 57 % (402/709) |
| Arfgerð 2, 3** | | | | | | |
| Við viku 12 (n=215) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns | 2 | 1 | 50 % (1/2) | 213 | 177 | 83 % (177/213) |

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

***Gögnin eru frá einum tímarpunkti. Það getur vantað sjúkling eða hann verið með önnur gildi í 4. eða 12. viku.

† Viðmið sem notuð voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV -RNA mælist jákvætt í 12. viku og < 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi hætta sjúklingar á meðferð. Ef HCV RNA mælist jákvætt og > 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV RNA aftur í 24. viku og ef það mælist jákvætt hætta sjúklingar á meðferð.

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem sýktir eru bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknunum er kynnt í **töflu 11**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annað hvort ribavírín (800 mg/dag) ásamt peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) eða ribavírín (800 mg/dag) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annað hvort ribavírín (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt peginterferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamsþyngd) eða ribavírín (800 -1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og höfðu veirutalningu í sermi < 800.000 a.e./ml (Amplivir) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

| Tafla 11 Viðvarandi veirusvörun flokkað eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með ribavíríni og peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu | | | | | | |
|--|---|--|----------------------|--|--|----------------------|
| | Rannsókn 1¹ | | | Rannsókn 2² | | |
| | Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) | Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku) | p gildi ^a | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eða 150 ^e µg/viku) | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + Interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku.) | p gildi ^b |
| Allar | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Arfgerð 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0,007 |
| Arfgerð 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0,88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

a: p gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðrat prófi.

b: p gildi byggt á kí-kvaðrat prófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku peginterferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku peginterferon alfa-2b.

d: skammtur Ribavirin var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 75 kg.

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

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

Vefjasvörun

Vefjasýni úr lifur var tekið fyrir og eftir meðferð úr 210 af 412 einstaklingum (51 %) í Rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu ribavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b lækkaði bæði Metavir skor og Ishak einkunn. Þessi lækkun var veruleg hjá þeim sem svöruðu meðferðinni (-0,3 fyrir Metavir og -1,2 fyrir Ishak) og stöðug (-0,1 fyrir Metavir og -0,2 fyrir Ishak) hjá þeim sem svöruðu ekki meðferðinni. Varðandi virkni þá kom bati í ljós hjá þriðjungi þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakandi. Enginn bati kom í ljós varðandi netjuhersli í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhrönnun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

Sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir áður

Endurmeðferð með peginterferon alfa-2b í samsettri meðferð með ríbavírini hjá sjúklingum þar sem meðferð hefur ekki skilað árangri (sjúklingar sem fengu bakslag og sem svöruðu ekki meðferð). Í rannsókn án samanburðar var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega bandvefsmýndun eftir meðferðarrest með samsettri meðferð með alfa interferoni/ríbavírini, veitt endurmeðferð með peginterferon alfa-2b, 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku, í samsettri meðferð með ríbavírini í skömmtum miðuðum við líkamsþyngd. Meðferðarrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem bakslag eða skortur á svörun (HCV-RNA jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k 12. vikna meðferðar).

Sjúklingar, sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku, héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Viðvarandi veirufræðileg svörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferðarlok (**tafla 12**).

| Tafla 12 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarrest við fyrri meðferð | | | | | |
|--|----------------------------|--|-------------------------------|--|--|
| Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð | | | | | |
| | interferon alfa/ríbavírinn | | peginterferon alfa/ríbavírinn | | Heildarfjöldi* |
| | Svörun í 12. viku % (n/N) | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI | Svörun í 12. viku % (n/N) | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI |
| Heildar | 38,6 (549/1.423) | 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 |
| Fyrri svörun | | | | | |
| Bakslag | 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð | | | | | |
| 1 | 30,2 (343/1.135) | 51,3 (176/343) 44,4; 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162) 32,6; 52,6 | 14,6 (270/1.846) 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 |
| METAVIR Bandvefs | | | | | |

| myndunarskor | | | | | |
|------------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 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 |
| Veirumagn í upphafi | | | | | |
| Mikið veirumagn (>600.000 a.e./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 |
| Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./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: *Non-responder* (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis/plasma HCV RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar.

HCV RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknastofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta a.m.k. 12 vikna fyrri meðferð.

Almennt var HCV-RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36% (821/2.286) sjúklinga í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 56% (463/823). Hjá sjúklingum eftir meðferðarrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og sem voru neikvæðir í 12 viku var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 59% og 50%, talið í sömu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda, en mælanlegt veirugildi í 12. viku héldu samtals 188 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12%.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ribavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ribavírini (12,4% á móti 28,6%). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

Endurmeðferð þegar sjúkdómurinn tók sig upp aftur, með ribavírini og interferon alfa-2b í samsettri meðferð

Í tveimur rannsóknum var athuguð notkun ribavírins + interferon alfa-2b í samsettri meðferð hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju (C95-144 og I95-145); 345 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju eftir interferonmeðferð, voru meðhöndlaðir í sex mánuði með sex mánaða eftirfylgd. Samsett meðferð með ribavírini + interferon alfa-2b leiddi til langvarandi veirusvörunar sem var tífalt hærri en með interferon alfa-2b einu sér (49 % á móti 5 %, $p < 0,0001$). Þessi munur á svörun hélst óháð staðalspám um svörun við interferon alfa-2b meðferð, svo sem veirumagn, HCV arfgerð og vefjafræðilegri stigun.

Upplýsingar um virkni til lengri tíma - fullorðnir

Í tveimur stórum langtímaeftirfylgnirannsóknum var 1.071 sjúklingur sem hafði fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírini) og 567 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírini). Tilgangur rannsókna var að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður. 462 sjúklingum í fyrri hópnum og 327 sjúklingum í seinni hópnum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár. Hjá tólf af þeim 492 sem voru með varanlega svörun í fyrri

hópnum og hjá aðeins 3 af 366 sem voru með varanlega svörun í seinni hópnum tók sjúkdómurinn sig upp að nýju í rannsókninni.

Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri svörun í 5 ár er 97 % með 95 % öryggisbili [95 %-99 %] hjá sjúklingum sem fengu ópegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ríbavírín) og 99 % með 95 % öryggisbili [98 %-100 %] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ríbavírín). Varanleg veirusvörun eftir meðferð á langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án Ribavírín) leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum bata á langvinnri lifrabólgu C veiru. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Börn

Verkun og öryggi

Ríbavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Börn og unglíngar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með ríbavíríni 15 mg/kg á dag auk pegýleraðs interferons alfa-2b 60 míkrog/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavíríni og pegýleruðu interferoni alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 13**.

| Tafla 13 Viðvarandi veirufærðileg svörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglíngum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107 | | |
|--|-----------------|-----------------|
| | 24 vikur | 48 vikur |
| Allar arfgerðir | 26/27 (96 %) | 44/80 (55 %) |
| Arfgerð 1 | - | 38/72 (53 %) |
| Arfgerð 2 | 14/15 (93 %) | - |
| Arfgerð 3 ^c | 12/12 (100 %) | 2/3 (67 %) |
| Arfgerð 4 | - | 4/5 (80 %) |

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Ríbavírín í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglíngar 3-16 ára með tempraða, langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu ríbavírín 15 mg/kg á dag auk interferon alfa-2b 3 milljón a.e./m² þrisvar á viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57 % drengir, 80 % hvítir og 78 % með arfgerð 1, 64 % ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í fjölsetra rannsóknunum tveimur voru tölur um varanlega veirusvörun hjá börnum og unglíngum voru svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum úr fjölsetra rannsóknunum tveimur hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegar aukaverkanir, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi þegar ríbavírín og interferon alfa-2b er gefið saman (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 14**.

| | |
|------------------------------------|--|
| Tafla 14 | Veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður |
| | Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m² 3 í viku |
| Heildarsvörun ^a (n=118) | 54 (46 %)* |
| Arfgerð 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Arfgerð 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

*Fjöldi (%) sjúklinga

^a Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um virkni til lengri tíma

Ribavirin í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma- áhorfs- eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

Ribavirin í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknnum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75 % (42/56) með varanlega veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var árlegt mat á varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með varanlega veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu viðhéldu varanlegri veirusvörun, út langtímaeftirfylgnitímabil, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98 % með 95 % öryggisbili [95 %-100 %] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98 % (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT gildi í síðustu heimsókn.

Varanleg veirusvörun eftir meðferð með ópegyleruðu interferon alfa-2b ásamt ribavirin við langvinnri lifrabólgu leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (m.a. lifrarkrabbamein).

5.2 Lyfjahvörf

Í stakskammta ríbavírinn slembirannsókn með víxlun hjá heilbrigðum fullorðnum kom í ljós að filmuhúðuð tafla og mixtúra, lausn eru jafngild lyfjaform.

Frásög

Ríbavírinn frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal T_{max} = 1,5 klukkustund), og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasa (helmingunartímar frásogs, dreifingar og útskilnaðar eins skammts

eru 0,05, 3,73 og 79 klukkustundir). Frásög er mikið og u.þ.b. 10 % af geislamerktum skammti útskilst í saur. Samt sem áður er algjört aðgengi u.þ.b. 45 %-65 % sem virðist vera vegna fyrstu-umferðar umbrots. Það er línulegt samhengi á milli skammts og AUC_{12} eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírini. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

Flutningur ríbavírins utan blóðvökva hefur verið rannsakaður ítarlegast í rauðum blóðkornum, og komið hefur í ljós að flutningurinn er af e_s núkleósíð jafnvægis flokki. Þessi flutningsleið er til staðar í nær öllum frumum og getur verið ástæðan fyrir miklu dreifingarrúmmáli ríbavírins. Hlutfallið af styrk ríbavírins í blóði samanborið við blóðvökva er u.þ.b. 60:1; ofgnótt ríbavírins í blóði finnst sem ríbavírinn núkleótíð einangrað í rauðkornum.

Umbrot

Ríbavírinn hefur tvennskonar umbrotsferli: 1) afturkræft fosfórunar efnaferli, 2) niðurbrots efnaferli sem felur í sér deribosýleringu og amíð vatnsrof til að mynda triazol carboxysýruhvarfefni. Ríbavírinn og umbrotefni þess triazol carboxamid og triazol carboxyl sýra skiljast út um nýru.

Það hefur sýnt sig að lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini til inntöku eru mjög breytileg bæði hjá sama einstaklingi (intra-subject; u.þ.b. 30% breytileiki fyrir bæði AUC og C_{max}) og milli einstaklinga, sem getur verið vegna víðtæks fyrstu-umferðar umbrots og flutnings í blóði og utan þess.

Brotthvarf

Eftir fjölskammta gjöf af ríbavírini safnast það í miklu mæli fyrir í blóðvökva með sexföldu hlutfalli af fjölskammtinum miðað við einskammta AUC_{12klst} . Eftir inntöku 600 mg skammts tvisvar á dag, náðist stöðugt ástand eftir u.þ.b. fjórar vikur, með stöðugum blóðvatnsstyrk að meðaltali u.þ.b. 2.200 ng/ml. Eftir að gjöf var hætt var helmingunartíminn u.þ.b. 298 klukkustundir, sem að öllum líkindum endurspeglar hægan útskilnað frá öðrum rýmum en blóðvökva.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsakað hefur verið hvort ríbavírinn berst með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hinsvegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ríbavírins í plasma.

Áhrif fæðu

Aðgengi eins skammts af ríbavírini til inntöku hækkaði með samtímis gjöf fituríkrar fæðu (AUC_{12} og C_{max} hækkaði hvort tveggja um 70 %). Það er hugsanlegt að hækkan á líffræðilegu aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna tafa á flutningi ríbavírins eða breytingar á sýrustigi. Ekki er vitað hvaða klínískt gildi þessar niðurstöður úr þessari einskammta rannsókn hafa. Í mikilvægri klínískri verkunarrannsókn, fengu sjúklingar fyrir mæli um að taka ríbavírinn með fæðu til að ná hámarksstyrk ríbavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi

Samkvæmt gögnum sem hafa verið birt þá breyttust lyfjahvörf eins skammts af ríbavírinn breyttist (hækkað AUC_{12} og C_{max}) hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunar einstaklinga (kreatínín úthreinsun > 90 ml/mínútu). Meðal AUC_{12} var þrefalt herra hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 30 ml/mínútu miðað við viðmiðunareinstaklingana. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mínútu var AUC_{12} tvöfalt herra miðað við viðmiðunareinstaklingana. Þetta virðist vera vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ríbavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini hjá sjúklingum með væga til miðlungs eða alvarlega lifrabilun (Child-Pugh flokkun A, B eða C) eru svipuð og hjá eðlilegum viðmiðunar einstaklingum.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki hafa lyfjahvörf ríbavírins hjá eldri sjúklingum verið metin. Samt sem áður var aldur ekki ráðandi þáttur í útskilnaði ríbavírins í rannsóknunum; nýrnastarfsemi er hinn ráðandi þáttur.

Lyfjahvarfagreining á þýði var framkvæmd með því að nota dreift úrtak blóðstyrksgilda úr fjórum klínískum rannsóknum. Útskilnaðarlíkan sem fékkst sýndi að líkamsþyngd, kyn, aldur og kreatínín í sermi voru aðal breyturnar. Útskilnaður hjá karlmönnum var u.þ.b. 20 % meiri en hjá konum. Útskilnaður jókst með aukinni líkamsþyngd og minnkaði hjá einstaklinum 40 ára og eldri. Áhrif þessara breyta á útskilnað ríbavírins virðast þó hafa takmarkaða klíníska þýðingu þar sem líkanið tekur ekki tilliti til verulegs fráviks.

Börn

Ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Lyfjahvörf ríbavírins og peginterferon alfa-2b, eftir endurtekna skammta, hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglingum sem fengu aðlagða skammta, miðað við líkamsyfirborð, af peginterferoni alfa-2b 60 míkrog/m²/viku er breytt áætlað hlutfall þeirrar útsetningar, sem spáð er fyrir um að verði milli skammta, 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meira en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkrog/kg/viku. Lyfjahvörf ríbavírins (staðalskammtur) í þessari rannsókn voru svipuð þeim sem skýrt var frá í fyrri rannsókn á ríbavírinni í samsettri meðferð með interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum og hjá fullorðnum.

Ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahvörf ríbavírins og interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum milli 5 og 16 ára aldurs með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta má sjá í **Töflu 15**. Lyfjahvörf ríbavírins og interferon alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

| Tafla 15 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta interferon alfa-2b og ríbavírinn hjá börnum með langvinna lifrabólgu C | | |
|--|---|---|
| Breyta | Ribavirin 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54) |
| T _{max} (klst.) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3.275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29.774 (26) | 622 (48) |
| Greinileg úthreinsun l/klst./kg | 0,27 (27) | Ekki gerð |

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ríbavírinn; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir interferon alfa-2b

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ríbavírinn

Ríbavírinn veldur fóstureitrun og/eða vansköpun, í skömmtum sem eru þó nokkuð lægri en ráðlagðir skammtar fyrir menn, hjá öllum dýrategundum sem rannsakaðar hafa verið. Sést hefur vansköpun á höfuðkúpu, efri gómi, augum, kjálka, útlimum, beinagrind og meltingarvegi. Tíðni og alvarleiki vansköpunaráhrifa jókst með auknum skammti. Lífslíkur fósturs og afkvæma minnkuðu.

Rannsókn á eiturverkunum á rottuunga, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ríbavírinni frá 7 til 63 dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamsþyngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í heild hafi breytingarnar verið tölfræðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir allar skammtastærðir og hjá kvendýrum eftir tvo stærstu skammtana. Engar meinafræðilegar breytingar

komu fram á beinvef. Áhrif af ríbavírini komu hvorki fram á taugaatferlisþroska né kynþroska. Plasmapéttni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í dýratilraunum verða rauð blóðkorn aðallega fyrir eitrunaráhrifum af völdum ríbavírins. Blóðleysis verður vart fljótlega eftir að lyfjagjöf hefst, en gengur fljótt til baka eftir stöðvun meðferðar.

Í 3 og 6 mánaða rannsóknnum á músum til að kanna hvort ríbavírinn hefði áhrif á eistu og sæði, kom fram afbrigðilegt sæði við skammta sem voru 15 mg/kg og stærri. Þessir skammtar í dýrum hafa talsvert minni áhrif í líkamanum en læknanlegir skammtar fyrir menn. Eftir að meðferð var stöðvuð varð í meginatriðum algjör bati á eitrunaráhrifum í eistum af völdum ríbavírins innan einnar eða tveggja sæðismyndandi umferða (sjá kafla 4.6).

Erfðafræðilegar rannsóknir á eiturvirkni hafa sýnt fram á að ríbavírinn veldur erfðafræðilegum eitrunum. Ríbavírinn var virkt í Balb/3T3 *in vitro* ummyndunarprófi (transformation assay). Erfðafræðileg eiturvirkni sást hjá músum í eitlaæxlisgreiningu og eftir skammtana 20-200 mg/kg í músasmákjarnagreiningu. Próf á ríkjandi dauðaeiginleika gert á rottum var neikvætt, sem gefur til kynna að ef stökkbreytingar hafa átt sér stað breiðast þær ekki út með karlkyns kynfrumum.

Hefðbundnar krabbameinsrannsóknir á nagdýrum þar sem læknisfræðileg áhrif voru lítil miðað við menn (stuðull 0,1 hjá rottum og 1 hjá músum) bentu til að ríbavírinn er ekki æxlismyndandi. Að auki í 26 vikna krabbameinsrannsókn þar sem notað var heterozygous p53 (+/-) músalíkan, mynduðust ekki æxli vegna ríbavírins við hámarks þolanlegan skammt 300 mg/kg (magni í blóðvökva u.þ.b. 2,5 miðaða við magn hjá mönnum). Þessar rannsóknir benda til að hugsanlega krabbameinsáhrif ríbavírins á menn séu ólíkleg.

Ríbavírinn og interferon

Þegar ríbavírinn var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b, olli ríbavírinn engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka efninu gefnu einu sér. Aðal meðferðartengda breytingin var, afturkræft vægt til miðlungs vægt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumvetnisfosfat
Kroskarmellósínatríum
Povidón
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta til
Makrógól/Pólýetýlenglýkól 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Rautt járnnoxíð
Gult járnnoxíð
Svart járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ribavirin Teva Pharma B.V. töflum er pakkað í álþynnur úr pólývínýlklóríði (PCV)/pólýetýleni (PE)/pólývínýlasetati (PVAc)

Pakkningar með 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 og 168 töflum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/527/001 - 14 töflur
EU/1/09/527/002 - 28 töflur
EU/1/09/527/003 - 42 töflur
EU/1/09/527/004 - 56 töflur
EU/1/09/527/005 - 84 töflur
EU/1/09/527/006 - 112 töflur
EU/1/09/527/007 - 140 töflur
EU/1/09/527/008 - 168 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16.janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver Ribavirin Teva Pharma B.V. tafla inniheldur 400 mg af ribavírini. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.
Ljósbleik eða bleik („R“ grafið á aðra hliðina og „400“ á hina).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ribavirin Teva Pharma B.V. er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá börnum (börn 3 ára og eldri og unglingar) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir, sem er reyndur í meðferð langvinnrar lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og stjórna henni.

Skammtar

Nota skal Ribavirin Teva Pharma B.V. eins og lýst er í kafla 4.1.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. varðandi viðbótar upplýsingar um ávísun þeirra lyfja og frekari skömmtunarráðleggingar og samhliða gjöf með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Gefa skal Ribavirin Teva Pharma B.V. töflur til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum (að morgni og að kvöldi) með mat.

Fullorðnir:

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Ribavirin Teva Pharma B.V. eru háð þyngd sjúklings og lyfinu sem notað er samhliða. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Í þeim tilfellum þar sem engin ákveðin ráðlegging á skömmtum liggur fyrir skal nota eftirfarandi skammt: Þyngd sjúklings: < 75 kg = 1.000 mg og > 75 kg = 1.200 mg.

Börn:

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 3 ára.

Athugið: fyrir sjúklinga sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypst töflur er hægt að fá ríbavírinn lausn til inntöku sem nota má eftir þörfum:

Skömmtun ríbavírins fyrir börn og unglinga fer eftir líkamsþyngd sjúklings.

Til dæmis er skömmtunin samkvæmt líkamsþyngd sem notuð er með inerferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b sýnd í **töflu 1**. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki ríbavírinn skömmtunarleiðbeiningunum sem eru sýndar í **töflu 1**.

| Tafla 1 Ríbavírinn Teva Pharma B.V. skammtar byggt á þyngd við samhliða notkun ásamt interferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b hjá börnum | | |
|--|---|--------------------------------|
| Líkamsþyngd sjúklings (kg) | Dagskammtur ríbavírins | Fjöldi 200 mg taflna* |
| 47 - 49 | 600 mg | 3 x 200 mg töflur ^a |
| 50 - 65 | 800 mg | 4 x 200 mg töflur ^b |
| > 65 | Sjá ráðleggingar um skammta fullorðinna | |

a: 1 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 2 að kvöldi

Ríbavírinn Teva Pharma B.V. 400 mg töflur

*Ath.: hvað varðar 800 mg dagskammta má gefa 2 x 200 mg töflur í stað 1 x 400 mg töflu.

Breyting skammta vegna aukaverkana

Breyting skammta hjá fullorðnum

Minnkun ríbavírinn skammta veltur á upphafsskammtinum af ríbavírinni sem fer eftir því hvaða lyf er notað í samsetningu með ríbavírinni.

Ef sjúklingur fær alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírinni, skal breyta ríbavírinn skammtinum eða stöðva meðferðina eins og við á, þar til aukaverkuninni linnir eða alvarleiki minnkar.

Í **töflu 2** eru leiðbeiningar um skammtabreytingar og stöðvun meðferðar sem byggðar eru á þéttni blóðrauða, hjartastarfsemi og þéttni óbundins bílírúbíns.

| Tafla 2 Meðhöndlun aukaverkana | | |
|--|---|---|
| Niðurstöður mælinga | Minnka ríbavírinn skammt* ef: | Stöðva ríbavírinn meðferð ef: |
| Blóðrauði hjá sjúklingum með enga hjartasjúkdóma | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Blóðrauði: Sjúklingar með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm | ≥ 2 g/dl minnkun á blóðrauða á hvaða 4 vikna tímabili sem er, meðan á meðferð stendur (varanleg skammtaminnkun) | < 12 g/dl þrátt fyrir 4 vikur á minnkuðum skammti |
| Bílírúbín – óbundið | > 5 mg/dl | > 4 mg/dl (fullorðnir) |

* Hjá sjúklingum sem fá 1.000 mg (< 75 kg) eða 1.200 mg (> 75 kg) skammt, skal minnka ríbavírinn skammtinn í 600 mg/sólarhring (gefið sem ein 200 mg tafla að morgni og tvær 200 mg töflur að kvöldi). Ef óeðlilega ástandinu er snúið við má hefja ríbavírinn meðferð aftur með 600 mg á sólarhring og hækka síðan frekar í 800 mg á sólarhring samkvæmt ákvörðun lækneisins sem sér um meðferðina. Hinsvegar er ekki ráðlagt að fara aftur í hærri skammta.

Hjá sjúklingum sem fá 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) eða 1.400 mg (> 105 kg) skammt er skammtur ríbavírins minnkaður í 1. skipti um 200 mg/sólarhring (nema hjá sjúklingum sem fá 1.400 mg, þá er skammturinn minnkaður um 400 mg/sólarhring). Ef þörf krefur er skammtur ríbavírins minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar ríbavírinn skammtur

sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg daglega, fær hann ein 200 mg tafla að morgni og ein 200 mg tafla að kvöldi.

Í þeim tilfellum þar sem alvarleg aukaverkun er hugsanlega tengd lyfjunum sem notuð eru með ríbavírini, skal sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki ríbavírinn skömmtunarbreytingunum og/eða leiðbeiningum um stöðvun meðferðar sem eru sýndar í **töflu 2**.

Breyting skammta hjá börnum

Minnkun skammta hjá börnum sem ekki eru með hjartasjúkdóm fylgir sömu leiðbeiningum og fyrir fullorðna sem ekki eru með hjartasjúkdóm varðandi blóðrauðagildi (**tafla 2**).

Engin gögn liggja fyrir varðandi börn með hjartasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Tafla 3 sýnir leiðbeiningar um stöðvun meðferðar byggða á þéttni óbundins bílírúbíns hjá sjúklingnum.

| Tafla 3 Meðhöndlun aukaverkana | |
|---------------------------------------|--|
| Niðurstöður mælinga | Stöðva ríbavírinn meðferð ef: |
| Bílírúbín – óbundið | > 5 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með interferon alfa-2b) eða > 4 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með peginterferon alfa-2b) |

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki virðast vera marktæk aldurstengd áhrif á lyfjahvörf ríbavírins. Eins og hjá yngri sjúklingum verður samt að athuga nýrnastarfsemi fyrir gjöf ríbavírins (sjá kafla 5.2).

Börn (börn 3 ára og eldri og unglingar)

Ríbavírinn má nota í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2b eða interferon alfa-2b (sjá kafla 4.4).

Velja skal ríbavírinn lyfjaform eftir því sem hentar hverjum sjúklingi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ríbavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun hjá þessum sjúklingum. Engin gögn liggja fyrir.

Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru með ríbavírini varðandi frekari skömmtunarráðleggingar við samhliða gjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ríbavírins breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á kreatínínúthreinsun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því er mælt með athugun á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með ríbavírini hefst. Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun er 30-50 ml/mínútu) eiga að fá breytilega sólarhringsskammta, 200 mg og 400 mg. Fullorðnir sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mínútu) og sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sem eru í blóðskilun eiga að fá ríbavírinn 200 mg/sólarhring. **Tafla 4** sýnir leiðbeiningar um skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til blóðleysis. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

| Tafla 4 Skammtabreytingar vegna skertrar nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum | |
|--|--|
| Kreatínhreinsun | Ríbavírinn skammtur (á sólarhring) |
| 30 til 50 ml/mín | Breytilegir skammtar, 200 mg og 400 mg annan hvern dag |
| Minna en 30 ml/mín | 200 mg á sólarhring |
| Blóðskilun (nýrnasjúkdómur á lokastigi) | 200 mg á sólarhring |

Skert lifrarstarfsemi

Engar lyfjahvarfa milliverkanir virðast vera á milli ríbavírins og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini varðandi notkun hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur.

Lyfjagjöf

Ribavirin Teva Pharma B.V. er ætlað til inntöku með mat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Hjá konum á barneignaraldri má ekki hefja gjöf ríbavírins en skýrsla um neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, rétt áður en meðferð á að hefjast.
- Brjóstagjöf.
- Saga um fyrirbyggjandi alvarlegan hjartasjúkdóm, þar með talinn óstöðugur og ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur, síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4).
- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).

Vinsamlega lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. varðandi frábendingar sem eiga við um þau lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ríbavírinn á að nota í samsetningu með öðrum lyfjum (sjá kafla 5.1).

Vinsamlega lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir (peg)interferon alfa fyrir upplýsingar um ráðleggingar um eftirlit og meðhöndlun varðandi aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir áður en meðferð er hafin og aðrar varúðarráðstafanir sem tengjast (peg)interferon alfa.

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Alvarleg geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.).
- Vaxtarskerðing hjá börnum og unglungum sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.
- Hækkun skjaldkirtilsstýrihormóns hjá börnum og unglungum.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar.

Börn

Þegar ákveðið er að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum. Ákvörðunina um meðhöndlun skal meta í hverju tilfalli fyrir sig.

Blóðlýsa

Í klínískum rannsóknum lækkaði magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglunga sem meðhöndluð voru með ríbavírini ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Þó svo að ríbavírinn hafi ekki bein áhrif á starfsemi hjarta og æða, getur blóðleysi sem tengist inntöku ríbavírins valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóma, eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma ríbavírinn með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískt meðan á meðferð stendur. Ef hjartastarfsemi versnar skal stöðva meðferð (sjá kafla 4.2).

Hjarta og æðar

Fylgjast skal vel með fullorðnum sjúklingum með sögu um hjartabilun, kransæðastíflu og/eða hjartsláttartruflanir. Mælt er með að tekið sé hjartalínurit, hjá þeim sjúklingum sem hafa átt við hjartasjúkdóma að stríða, fyrir og meðan á meðferð stendur. Hjartsláttartruflanir (einkum ofanslegla) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð en það getur þurft að stöðva Ribavirin meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglunga með sögu um hjartasjúkdóm.

Hætta á vanskapandi áhrifum

Áður en meðferð með ríbavírini er hafin þarf lækinn að upplýsa á greinargóðan hátt bæði karl- og kvenkyns sjúklinga um hættuna á vanskapandi áhrifum af völdum ríbavírins, nauðsyn þess að nota áhrifaríka og samfellda getnaðarvörn, möguleikann á því að getnaðarvarni geti brugðist og hugsanlegar afleiðingar þungunar ef hún skyldi koma upp meðan á meðferð með ríbavírini stendur (sjá kafla 4.6). Varðandi rannsóknarstofueftirlit með þungun, vinsamlegast sjáið Mælingar.

Brátt ofnæmi

Ef til bráðaofnæmisviðbragða kemur (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva ríbavírinn meðferð strax og grípa til viðeigandi lyfjameðferðar. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó sjúklingur fái tímabundin útbrot.

Lifrarstarfsemi

Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum sem fá verulega truflun á lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða breytingar á skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ríbavírins breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Þess vegna er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en ríbavírinn meðferð er hafin. Vegna umtalsverðrar hækkunar á ríbavírini í plasmaþéttni hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi er skammtaaðlögun ríbavírins ráðlögð hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náð eftirlit með þéttni blóðrauða meðan á meðferð stendur og beita aðgerðum til úrbóta eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Hugsanleg aukning ónæmisbælingar

Tilkynnt hefur verið um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu sem kemur fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferons og ríbavírins ásamt azatíópríni. Þessi eiturverkun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV veirumeðferð og samtímis azatíóprín meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein sér að nýju (sjá kafla 4.5).

HCV/HIV samtímis smit

Eiturverkun í hvatberum og mjólkursýrublóðsýring: Gæta skal varúðar hjá einstaklingum sem eru HIV smitaðir og jafnframt smitaðir af HCV og fá meðferð með nukleósíð bakrita hemli (NRTI) (sérstaklega ddI og d4T) samtímis meðferð með interferon alfa/ríbavírinn. Hjá þýðinu sem er HIV-jákvætt og er meðhöndlað með NRTI, skulu lækna fylgjast vel með einkennum um eituráhrif í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu þegar ríbavírinn er gefið. Fyrir nánari upplýsingar, sjá kafla 4.5.

Lifrabílan hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV og með langt gengna skorpulífur:

HIV/HCV samtímis sýktir sjúklingar með langt gengna skorpulífur sem eru á samsettri andretróveirumeðferð (combined antiretroviral therapy (cART)) geta verið í aukinni hættu á lifrabílan og dauða. Aðrir grunnþættir hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabílan eru meðferð með didanosíni og hækkað bílirúbín í sermi.

Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andretróveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh skala meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með ríbavírini varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða skammtabreytingar. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm sem þróast í lifrabílan á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretróveirulyfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum með samhliða HCV/HIV smit:

Sjúklingar sem eru bæði smitaðir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ríbavírinn meðferð og cART geta verið í aukinni hættu á óeðlilegum blóðgildum (svo sem daufkýrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HCV sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að ráða við stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast skal náið með blóðgildum þessa sjúklingahóps (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Mælingar“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem fá ríbavírinn og zídovúdin, því er ekki mælt með því að nota ríbavírinn og zídovúdin samtímis (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4 gildi:

Takmörkuð gögn um verkun og öryggi (N=25) liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru samtímis HCV/HIV sýktir og eru með CD4 gildi lægri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4 gildi.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis HCV meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturveikunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturvekana þeirra og ríbavírins.

Mælingar

Stöðluð blóðpróf (blóðhagur [CBC], deilitalning, blóðflagnatalning, elektrólýtar, kreatínín, lifrarpróf, þvagsýra) og þungunarpróf verður að gera hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Eftirfarandi eru leiðbeinandi lágmarksgildi áður en Ribavirin meðferð hefst:

Blóðrauði Fullorðnir: ≥ 12 g/dl (konur); ≥ 13 g/dl (karlar)

Börn og unglingar: ≥ 11 g/dl (konur); ≥ 12 g/dl (karlar)

Blóðpróf eru athuguð í 2. og 4. viku meðferðar, og síðan reglulega eins og viðeigandi þykir klínískt. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Vegna blóðlýsu getur þvagsýra aukist við inntöku ríbavírins og verður því að fylgjast vel með mögulegri myndun þvagsýrugigtar hjá sjúklingum með aukna áhættu.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum þar sem notuð voru lifrar míkrosóm bæði úr mönnum og rottum sýndu að cýtókróm P450 ensím taka engan þátt í umbroti ríbavírins. Ríbavírinn hefur ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím. Engar vísbendingar hafa komið fram í eitrunarrannsóknum um að ríbavírinn hafi hvetjandi áhrif á lifraensím. Þess vegna er mjög lítil möguleiki á milliverkunum sem byggjast á P450 ensímum.

Ríbavírinn getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydrógenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósín mónófosfati (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eitruverkun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun pegýleraðs interferons alfa og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ávinningur af gjöf ríbavírins samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eitruáhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Engar milliverkanarrannsóknir hafa farið fram á ríbavírinn og öðrum lyfjum, fyrir utan peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og sýrubindandi lyfjum.

Í fjölskammta lyfjahvarfa rannsókn komu engar milliverkanir fram milli ríbavírinn og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Sýrubindandi lyf

Aðgengi ríbavírins 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfi sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC_{0-t} lækkaði um 14 %. Það er hugsanlegt að minnkað aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna lengingar á flutningstíma ríbavírins í meltingarvegi eða breyttu sýrustigi. Þessi milliverkun er ekki talin vera læknisfræðilega marktæk.

Núkleosíð hliðstæður

Notkun á núkleosíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núkleosíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fosfórýleruð umbrotsefni púrín núkleosíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núkleosíð hliðstæður valda (t.d. dídanósín og abacavir). Samhliða gjöf ríbavírinn og dídanósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eitruáhrif í hvatberum, einkum hækkun mjólkursýru í blóði (lactic acidosis) og brisbólgu og var það í sumum tilvikum banvænt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum ríbavírins þegar zídovúdin er notað sem hluti meðferðar við HIV sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírinn og zídovúðins vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Ef samsett andretróveirumeðferð hefur verið ákveðin á að hugleiða annað lyf í stað zídovúðins. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídovúðins.

Möguleiki á milliverkunum getur varað allt upp í tvo mánuði (fimm helmingunartímar ríbavírinn) eftir að ríbavírinn meðferð lýkur vegna hins langa helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

Engin vísbending er um milliverkun ríbavírinn við non-núkleosíð lyf sem hindra virkni bakrita eða próteasa hemla.

Niðurstöður sem birtar hafa verið um samhliða notkun abacavirs og ríbavírinn eru misvísandi. Nokkrar niðurstöður benda til þess að hjá sjúklingum sem samtímis eru HIV/HCV sýktir og fá andretróveirumeðferð með abacavir sé hætta á lægra svarhlutfalli við meðferð með pegýleruðu interferoni/ríbavírinni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar

Ríbavírinn má ekki nota handa þunguðum konum (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ýrtrústu aðgátar skal gætt svo forðast megi þungun hjá konum í meðferð (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja ríbavírinn meðferð fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, sem gert er rétt áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að henni lýkur og gangast undir þungunarpróf reglulega, einu sinni í mánuði, meðan á meðferð stendur. Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur eða innan fjögurra mánaða frá lokum hennar verður að upplýsa sjúklinginn um verulega hættu á vansköpun fósturs af völdum ríbavírins (sjá kafla 4.4).

Konur karlkyns sjúklinga

Mjög mikilvægt er að koma í veg fyrir að kona karlskyns sjúklings sem tekur ríbavírinn verði þunguð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3). Ríbavírinn safnast fyrir í frumum líkamans og skilst mjög hægt út úr líkamanum. Ekki er vitað hvort ríbavírinn í sæði hafi hugsanleg vansköpunaráhrif eða eituráhrif á erfðaeefni fósturvísa/fósturs í mönnum. Þótt upplýsingar varðandi u.þ.b. 300 þunganir, með framsýnni eftirfylgni, þar sem feðurnir notuðu ríbavírinn, hafi ekki sýnt aukna hættu á vansköpunum, né heldur neina sérstaka tegund vansköpunar samanborið við almennt þýði, skal ráðleggja annaðhvort karlkyns sjúklingum eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ríbavírinni stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur. Á þessum tíma skal framkvæma reglubundin mánaðarleg þungunarpróf. Körlum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til þess að minnka líkurnar á að ríbavírinn berist til makans.

Meðganga

Ekki á að nota ríbavírinn á meðgöngu. Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að ríbavírinn hafi vanskapandi áhrif og eiturverkandi áhrif á erfðaeefni (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ríbavírinn skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana á brjóstmylkninga, verður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

- Frjósemi: Í dýraránnsóknnum olli ríbavírinn áhrifum á sæðismyndun sem gengu til baka (sjá kafla 5.3).
- Vansköpunaráhrif: Sýnt hefur verið fram á að ríbavírinn getur valdið marktækri vansköpun og/eða dauða fósturvísa hjá öllum dýrategundum sem fullnægjandi rannsóknir hafa farið fram á, eftir skammta sem voru allt niður í einn tuttugasta af ráðlögðum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).
- Eituráhrif á erfðaeefni: Ríbavírinn veldur eituráhrifum á erfðaeefni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ríbavírinn hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla; en þegar önnur lyf eru notuð með getur það haft áhrif. Þess vegna skal vara sjúklinga, sem finna fyrir þreytu, syfju eða ringlum meðan á meðferð stendur, við að aka bifreið og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Eitt mikilvægasta öryggisatriðið varðandi ríbavírinn er blóðlýsublóðleysi sem kemur fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Blóðlýsublóðleysi í tengslum við ríbavírinn meðferð getur valdið skertri hjartastarfsemi

og/eða versnun fyrirleggjandi hjartasjúkdóms. Hækkun þvagsýru og óbundins bilirúbíns í tengslum við blóðlýsu hefur einnig komið fram hjá sumum sjúklingum.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla koma fyrst og fremst úr klínískum rannsóknum og/eða úr aukaverkanatilkyningum sem hafa borist þegar ríbavírinn er notað í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja sem notuð eru í samsetningu með ríbavírinni varðandi aðrar aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar fyrir þau lyf.

Fullorðnir

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b

Tíðni aukaverkana ríbavírins er metin út frá fjórum klínískum rannsóknum á sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með interferoni áður (interferon-naíve sjúklingar): tvær þeirra voru á ríbavírinn ásamt interferon alfa-2b og tvær rannsóknir voru á ríbavírinni ásamt peginterferon alfa-2b.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa-2b og ríbavírinn vegna sjúkdómsendurkomu í kjölfar interferon alfa-2b meðferðar eða eru meðhöndlaðir í skemmri tíma eru líklegri til að þola meðferðina betur en lýst er að neðan.

Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 5** eru byggðar á klínískum rannsóknum í eitt ár hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og notkun eftir markaðssetningu. Ákveðinn fjöldi aukaverkana, sem yfirleitt tengist interferon meðferð en sem greint hefur verið frá í sambandi við meðferð á lifrabólgu C (í samsettri meðferð með ríbavírinni) eru einnig taldar upp til upplýsinga í **töflu 5**. Sjá einnig samantektir á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b vegna aukaverkana sem hugsanlega má rekja til einlyfjameðferðar með interferoni. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eftir notkun ríbavírinn ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b | |
|--|---|
| Líffærakerfi | Aukaverkanir |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| Mjög algengar: | Veirusýking, hálsbólga |
| Algengar: | Bakteríusýking (þ.m.t. blóðsýking), sveppasýking, influensa, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrabólga, nefslímubólga, þvagfærasýking |
| Sjaldgæfar: | Sýking í neðri öndunarvegi |
| Mjög sjaldgæfar: | Lungnabólga* |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | |
| Algengar: | Ótilgreint æxli |
| Blóð og eitlar | |
| Mjög algengar: | Blóðleysi, daufkyrningafæð |
| Algengar: | Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð |
| Koma örsjaldan fyrir: | Vanmyndunarblóðleysi* (aplastic anemia) |
| Tíðni ekki þekkt: | Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn |

| | |
|-----------------------------|--|
| | blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun |
| Ónæmiskerfi | |
| Sjaldgæfar: | Lyfjaofnæmi |
| Mjög sjaldgæfar: | Sarklíki*, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi) |
| Tíðni ekki þekkt: | Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni, rauðir úlfar, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjubrengingar, bráðaofnæmi |
| Innkirtlar | |
| Algengar: | Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils |
| Efnaskipti og næring | |
| Mjög algengar: | Lystarleysi |
| Algengar: | Blóðsykurhækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vessapurrd, aukin matarlyst, þorsti |
| Sjaldgæfar: | Sykursýki, hækkaðir þríglýseríðar í blóði* |
| Geðræn vandamál | |
| Mjög algengar: | Þunglyndi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi |
| Algengar: | Sjálfsvígshugmyndir, geðrof, árásargjörn hegðun, ringlun, uppnám, reiði, skapsveiflur, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, sinnuleysi, óeðlilegar draumfarir, óeðlilegur grátur |
| Sjaldgæfar: | Sjálfsvígstilraunir, felmturskast, ofskynjanir |
| Mjög sjaldgæfar: | Geðhvörf* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Sjálfsvíg* |
| Tíðni ekki þekkt: | Manndrápshugleiðingar*, oflæti*, breyting á vitrænu mati (mental status) |
| Taugakerfi | |
| Mjög algengar: | Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting |
| Algengar: | Óminni, skert minni, yfirlíð, mígreni, hreyfiglöp, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfgi, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn |
| Sjaldgæfar: | Taugakvilli, úttaugakvilli |
| Mjög sjaldgæfar: | Flog (krampar)* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Heilablóðfall*, blóðþurrð í heilaeðum*, heilakvilli*, fjöлтаugakvilli* |
| Tíðni ekki þekkt: | Andlitslömumun, eintaugakvillar |
| Augu | |
| Algengar: | Sjóntruflanir, þokusýn, tárubólga, augnpirringur, augnverkur, óeðlileg sjón, truflun í tákirtlum, augnþurrkur |
| Mjög sjaldgæfar: | Blæðing í sjónu*, sjónukvillar (m.a. sjóndepilsbjúgur)*, stífla í sjónhimnuslagæð*, æðastífla í sjónu*, sjóntaugarþroti*, doppubjúgur*, skert sjónskerpa eða sjónsvið*, vilsa í sjónu |
| Eyru og völungarhús | |
| Algengar: | Svimi, heyrnarskerðing /-leysi, eyrnasuð, eyrnaverkur |
| Hjarta | |
| Algengar: | Hjartsláttarónot, hraðsláttur |
| Sjaldgæfar: | Hjartadrep |
| Mjög sjaldgæfar: | Hjartavöðvakvilli*, hjartsláttartruflanir* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Blóðþurrð í hjarta* |

| | |
|--|--|
| Tíðni ekki þekkt: | Vökvi í gollurshúsi*, gollurshússbólga* |
| Æðar | |
| Algengar: | Háþrýstingur, lágþrýstingur, húðroði |
| Mjög sjaldgæfar: | Æðabólga |
| Koma örsjaldan fyrir: | Útlæg blóðþurrð* |
| Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti | |
| Mjög algengar: | Andnauð, hósti |
| Algengar: | Blóðnasir, öndunarferakvillar, þrengsli í öndunarvegi, þrengsli í ennisholum, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, þurr hósti |
| Koma örsjaldan fyrir: | Lungnaferð*, lungnabólga (pneumonitis)*, millivefsbjúgbólga lungna* |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar: | Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur |
| Algengar: | Munnbólga með sárum, munnbólga, sár í munni, ristilbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélindabakflæði*, tungubólga, varabólga, þaninn kviður, blæðing úr góm, bólga í góm, lausar hægðir, tannkvillar, hægðatregða, uppþemba |
| Sjaldgæfar: | Brisbólga, verkur í munni |
| Mjög sjaldgæfar: | Blóðþurrðarristilbólga |
| Koma örsjaldan fyrir: | Sáraristilbólga* |
| Tíðni ekki þekkt: | Tannholdskvillar, tannvandamál, litabreytingar á tungu |
| Lifur og gall | |
| Algengar: | Lifrarstækkun, gula, aukið bilirúbín í blóði* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Eituráhrif á lifur (þ.m.t. banvæn)* |
| Húð og undirhúð | |
| Mjög algengar: | Skalli, kláði, þurr húð, útbrot |
| Algengar: | Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, nætursviti, mikil svitamyndun, húðbólga, þrymlabólur, kýlasótt*, roðapot, ofsakláði, húðkvilli, mar, aukin svitamyndun, óeðlileg áferð hárs, naglakvilli* |
| Mjög sjaldgæfar: | Sarklíki í húð |
| Koma örsjaldan fyrir: | Stevens Johnson heilkenni*, drep í húðþekju* (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt* |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| Mjög algengar: | Liðverkir, vöðvaprautir, verkur í stoðkerfi |
| Algengar: | Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum |
| Sjaldgæfar: | Beinverkir, vöðvamáttleysi |
| Mjög sjaldgæfar: | Rákvöðvalýsa*, vöðvaproti* |
| Nýru og þvaggfæri | |
| Algengar: | Tíð þvagliát, ofsamiga, óeðlilegt þvagg |
| Mjög sjaldgæfar: | Nýrnabilun*, skert nýrnastarfsemi* |
| Koma örsjaldan fyrir: | Nýrungaheilkenni* |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| Algengar: | <u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, tíðaverkir, verkir í brjóstum, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli. <u>Karlar</u> : getuleysi, bólga í blöðruhálskirtli, ristuflanir Kynlífsröskun (ótilgreind)* |

| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
|--|--|
| Mjög algengar: | Þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þröttleysi, erting |
| Algengar: | Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, bjúgur í útlimum, lasleiki, óeðlileg líðan, þorsti |
| Sjaldgæfar: | Andlitsbjúgur |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Mjög algengar: | Þyngdartap |
| Algengar: | Hjartamurr |

*Þar sem ríbavírinn hefur alltaf verið gefið ásamt alfa interferon lyfi og þar sem ekki er hægt að mæla tíðni fyrir þær aukaverkanir í listanum sem endurspeglar reynslu eftir markaðssetningu er tíðnin sem gefin er upp hér að ofan fengin úr klínískum rannsóknum með ríbavírini í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu eða ópegýleruðu).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lækkun blóðrauða um > 4 g/dl sást hjá 30 % sjúklinga á ríbavírini og peginterferon alfa-2b og 37 % sjúklinga á ríbavírini og interferon alfa-2b. Lækkun blóðrauða undir 10 g/dl sást hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglunga á ríbavírinn meðferð ásamt annað hvort peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Flest tilfelli blóðleysis, daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (WHO gráða 1 eða 2). Það voru nokkur tilfelli alvarlegrar daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ríbavírini ásamt peginterferon alfa-2b (WHO gráða 3: 39 af 186 [21 %]; og WHO gráða 4: 13 af 186 [7 %]); tilkynnt var um WHO gráðu 3 hvítkornaskort í 7 % tilfella.

Hækkun þvagsýru og óbeinna bilirúbíngilda í tengslum við blóðlýsu sást í klínískum rannsóknum hjá nokkrum sjúklingum á ríbavírini ásamt peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, en gildin urðu aftur eðlileg fjórum vikum eftir meðferðarlok. Mjög fáir þeirra sjúklinga þar sem þvagsýra hækkaði í samsettri meðferð fengu klíníska þvagsýrugigt og ekki þurfti að breyta skömmtum eða hætta þátttöku í klínískum rannsóknum vegna þessa.

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir og fá ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með aðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í rannsóknum með tíðninni > 5 %: sveppasýking í munni (14 %), áunninn fitukykingur (13 %), fækkun CD4 eítílfruma (8 %), lystarleysi (8 %), aukinn gamma-glutamýltransferasi (9 %), bakverkur (5 %), aukinn amýlasi í blóði (6 %), aukin mjólkursýra í blóði (5 %), frumusundrandi lifrabólga (6 %), aukinn lípasi (6 %) og verkur í útlimum (6 %).

Eiturverkun í hvatberum

Greint hefur verið frá eiturverkun í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fá núkleósíðbakritahemla ásamt ríbavírini vegna samtímis HCV sýkingar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Þótt eiturverkanir á blóð eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftar komið fram hjá sjúklingum með samhlíða HCV og HIV sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með breyttum skömmtum og sjaldan var um ótímabær meðferðarlok að ræða (sjá kafla 4.4). Oftar var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b en hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b. Í Rannsókn 1 (sjá kafla 5.1), kom í ljós lækkun á heildarfjölda daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12 % (23/194) sjúklinga sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b.

Fækkun CD4 eítílfrumna

Samsett meðferð með ribavírín og peginterferon alfa-2b tengist lækkun á heildarfjölda CD4+ frumna fyrstu 4 vikurnar án lækkunar á hlutfalli CD4+ frumna. Minnkaður fjöldi CD4+ frumna gekk til baka ef skammtar voru lækkaðir eða meðferð hætt. Notkun ribavíríns í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b hafði engin sjáanleg neikvæð áhrif á HIV sýkingu í blóði meðan á meðferðinni stóð eða við eftirfylgni. Takmarkaðar upplýsingar varðandi öryggi (N = 25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir og með CD4+ gildi < 200/μl (sjá kafla 4.4).

Vísað er í samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis HCV meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og hugsanlega skörun eiturverkana þegar ribavírín er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

Börn:

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglíngum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með pegintron alfa-2b og ribavírín þurfti að breyta skömmtum hjá 25 % sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennir aukaverkanir hjá börnum og unglíngum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtaskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með pegyleruðu interferon alfa-2b og ribavírín sást vaxtaskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtaskerðing var mjög algengt meðan á meðferð stóð (í lok meðferðar var meðaltals lækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70 % sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðaltals lækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20 % barnanna voru áfram með vaxtaskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Níutíu og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtímaeftirfyllgnirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyllgni var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfyllgni samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfyllgni. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyllgni var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfyllgni var hundraðshlutamarkslækkun líkamsþyngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, við lok langtímaeftirfyllgni í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamsþyngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarhóp meðan á meðferðarfásanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfyllgnitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80 %), höfuðverkur (62 %), daufkyrningafæð (33 %), þreyta (30 %), lystarleysi (29 %) og roði við stungustað (29 %). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir sem voru tilkynntar hjá 7 % (8/107) sjúklinga voru verkur á stungustað (1 %), verkur í útlimum (1 %), höfuðverkur (1 %), daufkyrningafæð (1 %) og hiti (4 %). Mikilvægar aukaverkanir sem komu fram við meðferð hjá sjúklingahópi voru taugaveiklun (8 %), árásargirni (3 %), reiði (2 %), þunglyndi/geðdeyfð (4 %) og vanstarfsemi skjaldkirtils (3 %), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxíni við vanstarfsemi skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Samsett meðferð með interferon alfa-2b

Í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini hjá 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6 % í meðferð vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglunga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtaskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundradshlutamarki hæðar (meðalhundradshlutamarkslækkun var 9 hundradshlutamörk) og þyngdar (meðalhundradshlutamarkslækkun var 13 hundradshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundradshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundradshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundradshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21 %) af 97 börnum um > 15 hundradshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða, hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundradshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtímaeftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundradshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með interferon alfa-2b og ríbavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðal hundradshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir samanborið við fullorðna sjúklinga (2,4 % á móti 1 %) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, geðsveiflur og svefnhöfuga) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og geðsveiflur oftast fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30 % sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 6** byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með ríbavírini og interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b á börnum og unglingum.

Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Tafla 6 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með ríbavírini ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b stungulyfi hjá börnum og unglingum | |
|--|---|
| Líffærakerfi | Aukaverkanir |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| Mjög algengar: | Veirusýking, hálsbólga |
| Algengar: | Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, hálsbólga af völdum streptókokka, miðeyrnabólga, tannígerð, influensa, herpes sýking í munn, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga |
| Sjaldgæfar: | Lungnabólga, iðraþráðormasýki, njálgur, ristill, húðnetjubólga |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | |
| Algengar: | Ótilgreint æxli |
| Blóð og eitlar | |
| Mjög algengar: | Blóðleysi, daufkyrningafæð |
| Algengar: | Blóðflagnafæð, eitlakvilli |
| Innkirtlar | |
| Mjög algengar | Vanstarfsemi skjaldkirtils |

| | |
|--|--|
| Algengar: | Ofvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu |
| Efnaskipti og næring | |
| Mjög algengar: | Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst |
| Algengar: | Hækkaðir þríglýseríðar í blóði, þvagsýrudreyri |
| Geðræn vandamál | |
| Mjög algengar: | Punglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki |
| Algengar: | Sjálfsvígshugmyndir, árásargirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi |
| Sjaldgæfar: | Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martraðir |
| Taugakerfi^s | |
| Mjög algengar: | Höfuðverkur, sundl |
| Algengar: | Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefnrungi, truflun á athygli, lítil svefngæði |
| Sjaldgæfar: | Taugaverkir, svefnhöfgi, skynhreyfiofirkni |
| Augu | |
| Algengar: | Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tarakirtilskvilli |
| Sjaldgæfar: | Blæðing frá táru, kláði í auga, glærubólga, þokusýn, ljósfælni |
| Eyru og vöfundarhús | |
| Algengar: | Svimi |
| Hjarta | |
| Algengar: | Hraðtaktur, hjartsláttarónot |
| Æðar | |
| Algengar: | Fölvi, húðroði |
| Sjaldgæfar: | Lágbrýstingur |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| Algengar: | Andnauð, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri, verkur í koki og barkakýli |
| Sjaldgæfar: | Önghljóð, óþægindi í nefi |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar: | Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur |
| Algengar: | Sár í munn, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli, óþægindi í maga, verkur í munn |
| Sjaldgæfar: | Tannholdsbólga |
| Lifur og gall | |
| Algengar: | Óeðlileg lifrarstarfsemi |
| Sjaldgæfar: | Lifrarstækkun |
| Húð og undirhúð | |
| Mjög algengar: | Skalli, útbrot |
| Algengar: | Kláði, aukið ljósnæmi, dröfnuörðubrot, exem, ofsviti, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, þurr húð, roðapott, mar |
| Sjaldgæfar: | Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, hreistrun |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| Mjög algengar: | Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og vöðvum |
| Algengar: | Verkir í útlimum, verkur í baki, vöðvakreppa |
| Nýru og þvaggfæri | |

| | |
|--|--|
| Algengar: | Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki, próteinmiga |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| Algengar: | <u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum |
| Sjaldgæfar: | Konur: tíðaprautir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Mjög algengar: | Preyta, kuldahrollur, hiti, influensulík veikindi, slen, lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað |
| Algengar: | Brjóstverkur, bjúgur, verkur, kuldatilfinning |
| Sjaldgæfar: | Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Mjög algengar: | Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§] |
| Algengar: | Aukið skjaldkirtilsstýrihormón í blóði, aukið skjaldglóbúlín |
| Sjaldgæfar: | Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilmótefnamælinga |
| Áverkar og eitranir | |
| Algengar: | Sundurtætt húð |
| Sjaldgæfar: | Mar |

Flestar breytingar á rannsóknastofuniðurstöðum í ríbavírín/peginterferon alfa-2b rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðflagna, daufkýrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða stöðvunar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknastofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu ríbavírín ásamt peginterferon alfa-2b í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum með ríbavíríni ásamt peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b var hámarks ofskömmun sem tilkynnt var 10 g af Ribavirín (50 x 200 mg filmuhúðaðar töflur) og 39 milljón alþjóðlegar einingar af interferon alfa-2b (13 innspýtingar undir húð af 3 milljón alþjóðlegum einingum) tekið á einum degi af sjúklingi sem var í sjálfsvígshugleiðingum. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (HCV), ATC flokkur: J05AP01.

Verkunarháttur

Ríbavírín (Ribavirín), sem er samtengd nukleósíð hliðstæða, verkar *in vitro* á sumar RNA og DNA veirur. Verkunarmáti ríbavíríns í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HCV, er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á ríbavírín til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinna

lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að Ribavírin einlyfjameðferð hvorki fækkaði lifrabólgu veirum (HCV-RNA) né bætti útlit lifrabólgu, eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Verkun og öryggi

Ribavírin í samsettri meðferð með veirulyfi með beina verkun:

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum samsvarandi veirulyfs með beina verkun fyrir fulla lýsingu á klínískum gögnum varðandi slíka samsetningu.

Eingöngu lýsing á notkun ribavírins frá upphaflegu þróuninni með (peg)interferon alfa-2b kemur fram í þessari samantekt á eiginleikum lyfs.

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b:

Notkun ribavírins í samsettri meðferð með interferon alfa-2b, var metin í fjölda klínískra rannsókna: Hæfir sjúklingar í þessar rannsóknir höfðu staðfesta langvinna lifrabólgu C með jákvæðu HCV-RNA pólýmerasa keðjuverkunarprófi (PCR) (> 30 a.e/ml), lifrabólgu sýni í samræmi við vefræna greiningu á langvinnri lifrabólgu án annarra ástæðna fyrir langvinnri lifrabólgu, og afbrigðilegu ALT í sermi.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í þremur rannsóknum var notkun interferons athuguð hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með interferoni áður, tvær með ribavírini + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og ein með ribavírini + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Í öllum tilfellum stóð meðferðin í eitt ár og eftirfylgni í sex mánuði. Marktæk aukning varð á viðvarandi svörun í lok eftirfyllgninnar með því að bæta ribavírini við interferon alfa-2b (41 % á móti 16 %, $p < 0,001$).

Í klínísku rannsóknunum C95-132 og I95-143, kom fram að samsett meðferð með ribavírini + interferon alfa-2b er marktækt áhrifameiri en interferon alfa-2b gefið eitt og sér (tvöföldun í viðvarandi svörun). Samsetta meðferðin lækkaði einnig endurkomutíðni sjúkdómsins. Þetta átti við allar HCV arfgerðirnar, einkum arfgerð 1, þar sem bakslagstíðni lækkaði um 30% samanborið við interferon alfa-2b gefið eitt og sér.

Í klínískri rannsókn, C/I98-580, voru 1.530 sjúklingar, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður, meðhöndlaðir í eitt ár með einni af eftirtalinni meðferðarsamsetningu:

- Ribavírin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku) (n = 511)
- Ribavírin (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 míkrog/kg/viku í 11 mánuði) (n = 514)
- Ribavírin (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 milljón alþjóðlegar einingar þrisvar í viku) (n = 505).

Þessi rannsókn sýndi að samsetningin ribavírini og peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku) var marktækt áhrifameiri en samsetningin ribavírini og interferon alfa-2b, einkum hjá sjúklingum sem voru sýktir af arfgerð 1. Viðvarandi svörun var metin eftir svarhlutfalli sex mánuðum eftir lok meðferðarinnar.

HCV arfgerð og veirumagn í upphafi meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafi forspárgildi hvað varðar svarhlutfall. Í þessari rannsókn sást þó einnig að svarhlutfall var háð skammti Ribavírins sem gefinn var ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum sem fengu $> 10,6$ mg/kg ribavírini (800 mg skammtur fyrir dæmigerðan 75 kg sjúkling), án tillits til arfgerðar eða veirumagns, var svarhlutfall verulega herra en hjá þeim sem fengu $\leq 10,6$ mg/kg ribavírini (**Tafla 7**), og svarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu $> 13,2$ mg/kg ribavírini var enn herra.

| |
|---|
| Tafla 7 Viðvarandi svarhlutfall með ribavírini + peginterferon alfa-2b (út frá ribavírini skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni) |
|---|

| HCV arfgerð | Ribavirin skammtur (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
|------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Allar arfgerðir | Allir | 54 % | 47 % | 47 % |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| Arfgerð 1 | Allir | 42 % | 34 % | 33 % |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./m 1 | Allir | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Arfgerð 1 > 600.000 a.e./m 1 | Allir | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| Arfgerð 2/3 | Allir | 82 % | 80 % | 79 % |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

P 1,5/R

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

P 0,5/R

Ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 – 0,5 míkróg/kg)

I/R

Ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 milljón a.e.)

Í aðskildri rannsókn fengu 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 peginterferon alfa-2b, 1,5 míkróg/kg undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg-1.400 mg af rífavírini til inntöku í 6 mánuði (aðeins þrír sjúklingar vógu > 105 kg og fengu á grundvelli líkamsþyngdar 1.400 mg skammt) (**tafla 8**). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpulífur (Knodell 3/4).

| Tafla 8 Veirufraðileg svörun í lok meðferðar, viðvarandi veirufraðileg svörun og bakslag, eftir HCV-arfgerð og veirumagni* | | | |
|---|---|---------------------------------|----------------------|
| | Rífavírinn 800-1.400 mg/dag ásamt peginterferon alfa-2b 1,5 míkróg/kg einu sinni í viku | | |
| | Lok meðferðar svörun | Viðvarandi veirufraðileg svörun | Bakslag |
| Allir einstaklingar | 94 % (211/224) | 81 % (182/224) | 12 % (27/224) |
| HCV 2 | 100 % (42/42) | 93 % (39/42) | 7 % (3/42) |
| ≤ 600.000 a.e./ml | 100 % (20/20) | 95 % (19/20) | 5 % (1/20) |
| > 600.000 a.e./ml | 100 % (22/22) | 91 % (20/22) | 9 % (2/22) |
| HCV 3 | 93 % (169/182) | 79 % (143/182) | 14 % (24/166) |
| ≤ 600.000 a.e./ml | 93 % (92/99) | 86 % (85/99) | 8 % (7/91) |
| > 600.000 a.e./ml | 93 % (77/83) | 70 % (58/83) | 23 % (17/75) |

*Lítið var þannig á að þeir sem voru með HCV-RNA-gildi, sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikomunum í 12. viku og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikomunum í 24. viku, væru með viðvarandi veirufraðilega svörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við og eftir 12 vikna eftirfyllnirammann voru taldir vera með enga veirufraðilega svörun í eftirfylgnikomunum í 24. viku.

Sex mánaða meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í samsettu lykilrannsókninni; 5% á móti 14% þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18% á móti 49% þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) peginterferon alfa 2b, 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt rífavírini eftir

þyngd. Heildarhlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir 24 vikna meðferðartímabil var 50%. Fjörutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA þétni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga greindist í bráðabirgðarannsókn (n=49) og var síðar staðfest (n=48).

Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48 vikna meðferð geti tengst hærra hlutfalli viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 samanborið við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

Í stórri slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í 48 vikna meðferð með tveimur mismunandi meðferðaráætlunum með peginterferon alfa 2b/ríbavírini [peginterferon alfa 2b 1,5 míkrog/kg og 1 míkrog/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt ríbavírini 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 míkrog gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ríbavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir. Svörun við meðferðinni var metin eftir viðvarandi veirufræðilegri svörun sem er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (**sjá töflu 9**).

Tafla 9 Veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku, svörun í lok meðferðar, bakslagstíðni* og viðvarandi veirufræðileg svörun

| Meðferðarhópur | % (fjöldi) sjúklinga | | |
|---|--|--|---|
| | peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg + ríbavírinn | peginterferon alfa-2b 1 míkrog/kg + ríbavírinn | peginterferon alfa-2a 180 míkrog + ríbavírinn |
| Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku | 40 (407/1.019) | 36 (366/1.016) | 45 (466/1.035) |
| Svörun í lok meðferðar* | 53 (542/1.019) | 49 (500/1.016) | 64 (667/1.035) |
| Bakslag | 24 (123/523) | 20 (95/475) | 32 (193/612) |
| Viðvarandi veirufræðileg svörun | 40 (406/1.019) | 38 (386/1.016) | 41 (423/1.035) |
| Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV- RNA í 12. meðferðarviku | 81 (328/407) | 83 (303/366) | 74 (344/466) |

*HCV-RNA PCR-greining, með lægri magnákvörðunarmörk 27 a.e./ml

Snemmkomin veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku ekki fyrir hendi mælanlegt HCV-RNA með $< 2 \log_{10}$ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi upprætingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leiddi samsett meðferð með peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg)/ríbavírini til hærra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við peginterferon alfa-2b 1 míkrog/kg skammt. Þegar peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg ásamt ríbavírini var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum með eðlileg ALTgildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml í upphafi meðferðar og hjá sjúklingum > 40 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var hærra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

Forspárþættir viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður

Veirufræðileg svörun í 12. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 2 log lækkun eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirufræðileg svörun í 4. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 1 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegum HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímarpunktur (4. og 12. meðferðarvika) hafa forspárgildi varðandi viðvarandi veirufræðilega svörun (**tafla 10**).

| Tafla 10 Forspárþættir veirufræðilegrar svörunar í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg/rfbavírini 800-1.400 mg | | | | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|
| | Neikvæðir | | | Jákvæðir | | |
| | Engin svörun í meðferð arviku | Engin varanleg svörun | Neikvæð forspárgildi | Svörun í meðferðar viku | Viðvarandi svörun | Jákvæð forspárgildi |
| Arfgerð 1* | | | | | | |
| Við viku 4*** (n= 950) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir | 834 | 539 | 65 % (539/834) | 116 | 107 | 92 % (107/116) |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns | 220 | 210 | 95 % (210/220) | 730 | 392 | 54 % (392/730) |
| Við viku 12*** (n= 915) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir | 508 | 433 | 85 % (433/508) | 407 | 328 | 81 % (328/407) |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns | 206 | 205 | N/A† | 709 | 402 | 57 % (402/709) |
| Arfgerð 2, 3** | | | | | | |
| Við viku 12 (n=215) | | | | | | |
| HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns | 2 | 1 | 50 % (1/2) | 213 | 177 | 83 % (177/213) |

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

***Gögnin eru frá einum tímarpunkti. Það getur vantað sjúkling eða hann verið með önnur gildi í 4. eða 12. viku.

† Viðmið sem notuð voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV -RNA mælist jákvætt í 12. viku og < 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi hætta sjúklingar á meðferð. Ef HCV RNA mælist jákvætt og > 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV RNA aftur í 24. viku og ef það mælist jákvætt hætta sjúklingar á meðferð.

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem sýktir eru bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknunum er kynnt í **töflu 11**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annað hvort ribavírinn (800 mg/dag) ásamt peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) eða ribavírinn (800 mg/dag) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annað hvort ribavírinn (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt peginterferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamsþyngd) eða ribavírinn (800 -1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og höfðu veirutalningu í sermi < 800.000 a.e./ml (Amplivir) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

| Tafla 11 Viðvarandi veirusvörun flokkað eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með ribavírini og peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu | | | | | | |
|--|---|--|----------------------|--|--|----------------------|
| | Rannsókn 1¹ | | | Rannsókn 2² | | |
| | Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) | Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku) | p gildi ^a | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eða 150 ^e µg/viku) | Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + Interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku.) | p gildi ^b |
| Allar | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Arfgerð 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0,007 |
| Arfgerð 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0,88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

a: p gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðrat prófi.

b: p gildi byggt á kí-kvaðrat prófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku peginterferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku peginterferon alfa-2b.

d: skammtur Ribavirin var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 75 kg.

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

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

Vefjasvörun

Vefjasýni úr lifur var tekið fyrir og eftir meðferð úr 210 af 412 einstaklingum (51 %) í Rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu ribavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b lækkaði bæði Metavir skor og Ishak einkunn. Þessi lækkun var veruleg hjá þeim sem svöruðu meðferðinni (-0,3 fyrir Metavir og -1,2 fyrir Ishak) og stöðug (-0,1 fyrir Metavir og -0,2 fyrir Ishak) hjá þeim sem svöruðu ekki meðferðinni. Varðandi virkni þá kom bati í ljós hjá þriðjungi þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakandi. Enginn bati kom í ljós varðandi netjuhersli í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhrörnun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

Sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir áður

Endurmeðferð með peginterferon alfa-2b í samsettri meðferð með ríbavírini hjá sjúklingum þar sem meðferð hefur ekki skilað árangri (sjúklingar sem fengu bakslag og sem svöruðu ekki meðferð). Í rannsókn án samanburðar var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega bandvefsmýndun eftir meðferðarrest með samsettri meðferð með alfa interferoni/ríbavírini, veitt endurmeðferð með peginterferon alfa-2b, 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku, í samsettri meðferð með ríbavírini í skömmtum miðuðum við líkamsþyngd. Meðferðarrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem bakslag eða skortur á svörun (HCV-RNA jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k 12. vikna meðferðar).

Sjúklingar, sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku, héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Viðvarandi veirufræðileg svörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferðarlok (**tafla 12**).

| Tafla 12 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarrest við fyrri meðferð | | | | | |
|--|----------------------------|--|-------------------------------|--|--|
| Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð | | | | | |
| | interferon alfa/ríbavírinn | | peginterferon alfa/ríbavírinn | | Heildarfjöldi* |
| | Svörun í 12. viku % (n/N) | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI | Svörun í 12. viku % (n/N) | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI | Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI |
| Heildar | 38,6 (549/1.423) | 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 |
| Fyrri svörun | | | | | |
| Bakslag | 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð 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 |
| Arfgerð | | | | | |
| 1 | 30,2 (343/1.135) | 51,3 (176/343) 44,4; 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162) 32,6; 52,6 | 14,6 (270/1.846) 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 |
| METAVIR Bandvefs | | | | | |

| myndunarskor | | | | | |
|------------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 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 |
| Veirumagn í upphafi | | | | | |
| Mikið veirumagn (>600.000 a.e./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 |
| Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./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: *Non-responder* (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis/plasma HCV RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar.

HCV RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknastofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta a.m.k. 12 vikna fyrri meðferð.

Almennt var HCV-RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36% (821/2.286) sjúklinga í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 56% (463/823). Hjá sjúklingum eftir meðferðarrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og sem voru neikvæðir í 12 viku var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 59% og 50%, talið í sömu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda, en mælanlegt veirugildi í 12. viku héldu samtals 188 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12%.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ribavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ribavírini (12,4% á móti 28,6%). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

Endurmeðferð þegar sjúkdómurinn tók sig upp aftur, með ribavírini og interferon alfa-2b í samsettri meðferð

Í tveimur rannsóknum var athuguð notkun ribavírins + interferon alfa-2b í samsettri meðferð hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju (C95-144 og I95-145); 345 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju eftir interferonmeðferð, voru meðhöndlaðir í sex mánuði með sex mánaða eftirfylgd. Samsett meðferð með ribavírini + interferon alfa-2b leiddi til langvarandi veirusvörunar sem var tífalt hærri en með interferon alfa-2b einu sér (49 % á móti 5 %, $p < 0,0001$). Þessi munur á svörun hélst óháð staðalspám um svörun við interferon alfa-2b meðferð, svo sem veirumagn, HCV arfgerð og vefjafræðilegri stigun.

Upplýsingar um virkni til lengri tíma - fullorðnir

Í tveimur stórum langtímaeftirfylgnirannsóknum var 1.071 sjúklingur sem hafði fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírini) og 567 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírini). Tilgangur rannsóknanna var að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður. 462 sjúklingum í fyrri hópnum og 327 sjúklingum í seinni hópnum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár. Hjá tólf af þeim 492 sem voru með varanlega svörun í fyrri

hópnum og hjá aðeins 3 af 366 sem voru með varanlega svörun í seinni hópnum tók sjúkdómurinn sig upp að nýju í rannsókninni.

Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri svörun í 5 ár er 97 % með 95 % öryggisbili [95 %-99 %] hjá sjúklingum sem fengu ópegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ríbavírín) og 99 % með 95 % öryggisbili [98 %-100 %] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ríbavírín). Varanleg veirusvörun eftir meðferð á langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án Ribavírín) leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum bata á langvinnri lifrabólgu C veiru. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Börn

Verkun og öryggi

Ríbavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Börn og unglíngar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabílnar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með ríbavíríni 15 mg/kg á dag auk pegýleraðs interferons alfa-2b 60 míkrog/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavíríni og pegýleruðu interferoni alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 13**.

| Tafla 13 Viðvarandi veirufærðileg svörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglíngum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107 | | |
|--|-----------------|-----------------|
| | 24 vikur | 48 vikur |
| Allar arfgerðir | 26/27 (96 %) | 44/80 (55 %) |
| Arfgerð 1 | - | 38/72 (53 %) |
| Arfgerð 2 | 14/15 (93 %) | - |
| Arfgerð 3 ^c | 12/12 (100 %) | 2/3 (67 %) |
| Arfgerð 4 | - | 4/5 (80 %) |

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Ribavírín í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglíngar 3-16 ára með tempraða, langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu ríbavírín 15 mg/kg á dag auk interferon alfa-2b 3 milljón a.e./m² þrisvar á viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57 % drengir, 80 % hvítir og 78 % með arfgerð 1, 64 % ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í fjölsetra rannsóknunum tveimur voru tölur um varanlega veirusvörun hjá börnum og unglíngum voru svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum úr fjölsetra rannsóknunum tveimur hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegar aukaverkanir, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi þegar ríbavírín og interferon alfa-2b er gefið saman (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 14**.

| Tafla 14 | Veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður |
|------------------------------------|--|
| | Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m² 3 í viku |
| Heildarsvörun ^a (n=118) | 54 (46 %)* |
| Arfgerð 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Arfgerð 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

*Fjöldi (%) sjúklinga

^a Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um virkni til lengri tíma

Ribavirin í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma- áhorfs- eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

Ribavirin í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75 % (42/56) með varanlega veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var árlegt mat á varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með varanlega veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu viðhéldu varanlegri veirusvörun, út langtímaeftirfylgnitímabil, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98 % með 95 % öryggisbili [95 %-100 %] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98 % (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT gildi í síðustu heimsókn.

Varanleg veirusvörun eftir meðferð með ópegyleruðu interferon alfa-2b ásamt ribavirin við langvinnri lifrabólgu leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

5.2 Lyfjahvörf

Í stakskammta ríbavírinn slembirannsókn með víxlun hjá heilbrigðum fullorðnum kom í ljós að filmuhúðuð tafla og mixtúra, lausn eru jafngild lyfjaform.

Frásög

Ríbavírinn frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal $T_{max} = 1,5$ klukkustund), og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasa (helmingunartímar frásogs, dreifingar og útskilnaðar eins skammts eru 0,05, 3,73 og 79 klukkustundir). Frásog er mikið og u.þ.b. 10 % af geislamerktum skammti útskilist í saur. Samt sem áður er algjört aðgengi u.þ.b. 45 %-65 % sem virðist vera vegna fyrstu-umferðar umbrots. Það er línulegt sambengi á milli skammts og AUC_{0-t} eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírinni. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

Flutningur ríbavírins utan blóðvökva hefur verið rannsakaður ítarlegast í rauðum blóðkornum, og komið hefur í ljós að flutningurinn er af e_s núkleósíð jafnvægis flokki. Þessi flutningsleið er til staðar í nær öllum frumum og getur verið ástæðan fyrir miklu dreifingarrúmmáli ríbavírins. Hlutfallið af styrk ríbavírins í blóði samanborið við blóðvökva er u.þ.b. 60:1; ofgnótt ríbavírins í blóði finnst sem ríbavírinn núkleótíð einangrað í rauðkornum.

Umbrot

Ríbavírinn hefur tvennskonar umbrotsferli: 1) afturkræft fosfórunar efnaferli, 2) niðurbrots efnaferli sem felur í sér deribosýleringu og amíð vatnsrof til að mynda triazol carboxysýruhvarfefni. Ríbavírinn og umbrotefni þess triazol carboxamid og triazol carboxyl sýra skiljast út um nýru.

Það hefur sýnt sig að lyfjahvörf eins skammts af ríbavírinni til inntöku eru mjög breytileg bæði hjá sama einstaklingi (intra-subject; u.þ.b. 30% breytileiki fyrir bæði AUC og C_{max}) og milli einstaklinga, sem getur verið vegna víðtæks fyrstu-umferðar umbrots og flutnings í blóði og utan þess.

Brotthvarf

Eftir fjölskammta gjöf af ríbavírinni safnast það í miklu mæli fyrir í blóðvökva með sexföldu hlutfalli af fjölskammtinum miðað við einskammta AUC_{12klst} . Eftir inntöku 600 mg skammts tvisvar á dag, náðist stöðugt ástand eftir u.þ.b. fjórar vikur, með stöðugum blóðvatnsstyrk að meðaltali u.þ.b. 2.200 ng/ml. Eftir að gjöf var hætt var helmingunartíminn u.þ.b. 298 klukkustundir, sem að öllum líkindum endurspeglar hægna útskilnað frá öðrum rýmum en blóðvökva.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsakað hefur verið hvort ríbavírinn berst með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hinsvegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ríbavírins í plasma.

Áhrif fæðu

Aðgengi eins skammts af ríbavírinni til inntöku hækkaði með samtímis gjöf fituríkrar fæðu (AUC_{0-t} og C_{max} hækkaði hvort tveggja um 70 %). Það er hugsanlegt að hækkan á líffræðilegu aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna tafa á flutningi ríbavírins eða breytingar á sýrustigi. Ekki er vitað hvaða klínískt gildi þessar niðurstöður úr þessari einskammta rannsókn hafa. Í mikilvægri klínískri verkunarrannsókn, fengu sjúklingar fyrir mæli um að taka ríbavírinn með fæðu til að ná hámarksstyrk ríbavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi

Samkvæmt gögnum sem hafa verið birt þá breyttust lyfjahvörf eins skammts af ríbavírinn breyttist (hækkað AUC_{0-t} og C_{max}) hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunar einstaklinga (kreatínín úthreinsun > 90 ml/mínútu). Meðal AUC_{0-t} var þrefalt herra hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 30 ml/mínútu miðað við viðmiðunareinstaklingana. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mínútu var AUC_{0-t} tvöfalt herra miðað við viðmiðunareinstaklingana. Þetta virðist vera vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ríbavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini hjá sjúklingum með væga til miðlungs eða alvarlega lifrabílu (Child-Pugh flokkun A, B eða C) eru svipuð og hjá eðlilegum viðmiðunar einstaklingum.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki hafa lyfjahvörf ríbavírins hjá eldri sjúklingum verið metin. Samt sem áður var aldur ekki ráðandi þáttur í útskilnaði ríbavírins í rannsóknunum; nýrnastarfsemi er hinn ráðandi þáttur.

Lyfjahvarfagreining á þýði var framkvæmd með því að nota dreift úrtak blóðstyrksgrilda úr fjórum klínískum rannsóknum. Útskilnaðarlíkan sem fékkst sýndi að líkamsþyngd, kyn, aldur og kreatínín í sermi voru aðal breytur. Útskilnaður hjá karlmönnum var u.þ.b. 20 % meiri en hjá konum. Útskilnaður jókst með aukinni líkamsþyngd og minnkaði hjá einstaklinum 40 ára og eldri. Áhrif þessara breyta á útskilnað ríbavírins virðast þó hafa takmarkaða klíníska þýðingu þar sem líkanið tekur ekki tilliti til verulegs fráviks.

Börn

Ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Lyfjahvörf ríbavírins og peginterferon alfa-2b, eftir endurtekna skammta, hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglingum sem fengu aðlagaða skammta, miðað við líkamsyfirborð, af peginterferoni alfa-2b 60 míkróg/m²/viku er breytt áætlað hlutfall þeirrar útsetningar, sem spáð er fyrir um að verði milli skammta, 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meira en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkróg/kg/viku. Lyfjahvörf ríbavírins (staðalskammtur) í þessari rannsókn voru svipuð þeim sem skýrt var frá í fyrri rannsókn á ríbavírini í samsettri meðferð með interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum og hjá fullorðnum.

Ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahvörf ríbavírins og interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum milli 5 og 16 ára aldurs með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta má sjá í **Töflu 15**. Lyfjahvörf ríbavírins og interferon alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

| Breyta | Ríbavírinn 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54) |
|---------------------------------|---|---|
| T _{max} (klst.) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3.275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29.774 (26) | 622 (48) |
| Greinileg úthreinsun l/klst./kg | 0,27 (27) | Ekki gerð |

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ríbavírinn; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir interferon alfa-2b

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ríbavírinn

Ríbavírinn veldur fóstureitrun og/eða vansköpun, í skömmtum sem eru þó nokkuð lægri en ráðlagðir skammtar fyrir menn, hjá öllum dýrategundum sem rannsakaðar hafa verið. Sést hefur vansköpun á höfuðkúpu, efri gómi, augum, kjálka, útlimum, beinagrind og meltingarvegi. Tíðni og alvarleiki vansköpunaráhrifa jókst með auknum skammti. Lífslíkur fósturs og afkvæma minnkuðu.

Rannsókn á eiturverkunum á rottunga, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ríbavírini frá 7 til 63 dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamsþyngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í

heild hafi breytingarnar verið tölfraðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir allar skammtastærðir og hjá kvendýrum eftir tvo stærstu skammtana. Engar meinafræðilegar breytingar komu fram á beinvef. Áhrif af ríbavírini komu hvorki fram á taugaatferlisþroska né kynþroska. Plasmabéttni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í dýratilraunum verða rauð blóðkorn aðallega fyrir eitrunaráhrifum af völdum ríbavírins. Blóðleysis verður vart fljótlega eftir að lyfjagjöf hefst, en gengur fljótt til baka eftir stöðvun meðferðar.

Í 3 og 6 mánaða rannsóknunum á músunum til að kanna hvort ríbavírinn hefði áhrif á eistu og sæði, kom fram afbrigðilegt sæði við skammta sem voru 15 mg/kg og stærri. Þessir skammtar í dýrum hafa talsvert minni áhrif í líkamanum en læknanlegir skammtar fyrir menn. Eftir að meðferð var stöðvuð varð í meginatriðum algjör bati á eitrunaráhrifum í eistum af völdum ríbavírins innan einnar eða tveggja sæðismyndandi umferða (sjá kafla 4.6).

Erfðafræðilegar rannsóknir á eiturvirkni hafa sýnt fram á að ríbavírinn veldur erfðafræðilegum eitrunum. Ríbavírinn var virkt í Balb/3T3 *in vitro* ummyndunarprófi (transformation assay). Erfðafræðileg eiturvirkni sást hjá músunum í eitlaæxlisgreiningu og eftir skammtana 20-200 mg/kg í músasmákjarnagreiningu. Próf á ríkjandi dauðaeiginleika gert á rottum var neikvætt, sem gefur til kynna að ef stökkbreytingar hafa átt sér stað breiðast þær ekki út með karlkyns kynfrumum.

Hefðbundnar krabbameinsrannsóknir á nagdýrum þar sem læknisfræðileg áhrif voru lítil miðað við menn (stuðull 0,1 hjá rottum og 1 hjá músunum) bentu til að ríbavírinn er ekki æxlismyndandi. Að auki í 26 vikna krabbameinsrannsókn þar sem notað var heterozygous p53 (+/-) músalíkan, mynduðust ekki æxli vegna ríbavírins við hámarks þolanlegan skammt 300 mg/kg (magni í blóðvökva u.þ.b. 2,5 miðaða við magn hjá mönnum). Þessar rannsóknir benda til að hugsanlega krabbameinsáhrif ríbavírins á menn séu ólíkleg.

Ríbavírinn og interferon

Þegar ríbavírinn var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b, olli ríbavírinn engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka efninu gefnu einu sér. Aðal meðferðartengda breytingin var, afturkræft vægt til miðlungs vægt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumvetnisfosfat
Kroskarmellósinatríum
Povidón
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta til
Makrógól/Pólýetýlenglýkól 3350
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Rautt járnnoxíð
Gult járnnoxíð
Svart járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ribavirin Teva Pharma B.V. töflum er pakkað í álþynnur úr pólývínýlklóríði (PCV)/pólýetýleni (PE)/pólývínýlasetati (PVAc)

Pakkningar með 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 og 168 töflum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/527/009 - 14 töflur
EU/1/09/527/010 - 28 töflur
EU/1/09/527/011 - 42 töflur
EU/1/09/527/012 - 56 töflur
EU/1/09/527/013 - 84 töflur
EU/1/09/527/014 - 112 töflur
EU/1/09/527/015 - 140 töflur
EU/1/09/527/016 - 168 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16.janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Street 13
H-4042 Debrecen
Ungverjaland

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spain

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmuhúðaðar töflur
ríbavírini

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af ríbavírini.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
140 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/527/001 (14 töflur)
EU/1/09/527/002 (28 töflur)
EU/1/09/527/003 (42 töflur)
EU/1/09/527/004 (56 töflur)
EU/1/09/527/005 (84 töflur)
EU/1/09/527/006 (112 töflur)
EU/1/09/527/007 (140 töflur)
EU/1/09/527/008 (168 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Innri umbúðir (þynnupakkning)

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmhúðaðar töflur
rívavirin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmhúðaðar töflur
ríbavírín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg af ríbavíríni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
42 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
84 filmhúðaðar töflur
112 filmhúðaðar töflur
140 filmhúðaðar töflur
168 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/527/009 (14 töflur)
EU/1/09/527/010 (28 töflur)
EU/1/09/527/011 (42 töflur)
EU/1/09/527/012 (56 töflur)
EU/1/09/527/013 (84 töflur)
EU/1/09/527/014 (112 töflur)
EU/1/09/527/015 (140 töflur)
EU/1/09/527/016 (168 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Innri umbúðir (þynnupakkning)

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmhúðaðar töflur
rívavirin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200mg filmuhúðaðar töflur ríbavírín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ribavirin Teva Pharma B.V. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Hvernig nota á Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ribavirin Teva Pharma B.V. og við hverju það er notað

Ribavirin Teva Pharma B.V. inniheldur virka efnið ríbavírín. Lyfið stöðvar fjölföldun lifrabólguveiru C. Ekki má nota Ribavirin Teva Pharma B.V. eitt og sér.

Verið getur að læknirinn ákveði að meðhöndla þig með þessu lyfi í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, en það fer eftir því hvaða arfgerð af lifrabólgu C veiru þú ert með. Fleiri takmarkanir varðandi meðferð geta verið fyrir hendi hvort sem þú hefur eða hefur ekki fengið meðferð áður við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C. Læknirinn mun mæla með bestu mögulegu meðferð.

Samsett meðferð með Ribavirin Teva Pharma B.V. og öðrum lyfjum er notuð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna sýkingu af lifrabólgu C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. má nota hjá börnum (börnum sem eru 3 ára og eldri og unglíngum) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Hægt er að fá lyfið í formi lausnar fyrir börn og unglínglinga sem vega minna en 47 kg.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ekki má taka Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ekki má nota Ribavirin Teva Pharma B.V. ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið sem þú hefur umsjá með.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ribavirin Teva Pharma B.V. er notað ef þú:

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavírini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð** eða **hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstagiöf“).
- ert með **barn á brjósti**.
- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- ef þú ert með einhverja **blóðkvilla**, þar með talið blóðleysi (lág blóðgildi), meðfætt dvergekornablóðleysi (thalassemia) og sigðkornablóðleysi.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.). Gættu þess að leita bráðrar lækniástoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi eða ert með sjálfsvígshugsanir eða breytingar verða á hegðun. Þú gætir íhugað að biðja ættingja eða náinn vin um að hjálpa þér að vera á varðbergi gagnvart einkennum um þunglyndi eða breytingum í hegðun þinni.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar: Greint hefur verið frá tann- og tannholdssjúkdómum hjá sjúklingum sem fá ríbavírinn í samsetningu með (peg)interferon alfa-2b. Bursta skal tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef það gerist verður að skola munninn vandlega á eftir.
- Vangeta við að ná fullri fullorðins hæð getur komið fram hjá sumum börnum og unglingum.
- Hækkun hormóns sem tengist skjaldkirtlinum (TSH) hjá börnum og unglingum.

Börn

Ef þú hefur barn í þinni umsjá og lækniþinn ákveðið að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.

Að auki hafa eftirfarandi tilfelli komið fram hjá sjúklingum sem nota Ribavirin Teva Pharma B.V.:
Blóðlýsa: Ribavirin Teva Pharma B.V. getur valdið niðurbroti á rauðum blóðkornum sem veldur blóðleysi sem getur valdið skertri hjartastarfsemi og versnun einkenna hjartasjúkdóms.
Blóðfrumnafæð: Ribavirin Teva Pharma B.V. getur valdið fækkun á fjölda blóðflagna og hvítra og rauðra blóðkorna þegar það er notað í samsetningu með peginterferon.

Hefðbundnar blóðrannsóknir verða gerðar til að kanna blóðmynd og starfsemi nýrna og lifrar.

- Blóðrannsóknir verða gerðar reglulega til að lækniþinn geti fylgst með því hvort meðferðin sé að skila tilætluðum árangri.
- Byggt á niðurstöðum þessara rannsókna gæti lækniþinn þurft að breyta/aðlagja fjölda taflna, sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með notar, og/eða meðferðarlengd.
- Ef þú ert með eða færð alvarlega nýrna- eða lifrarkvilla verður meðferðin stöðvuð.

Leitaðu **tafarlaust** lækniþín til að sýna þér einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og öndunarferfiðleika, mæði eða ofsakláða) meðan á meðferð stendur.

Segðu lækniþínu frá því ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstagiöf“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstagiöf“).
- ef þú hefur verið með **hjartasjúkdóm** eða ert með hjartasjúkdóm.
- ert með annan **lifrarkvilla** auk lifrabólgu C sýkingar.

- ert með **nýrnakvilla**.
- ert með **HIV** (human immunodeficiency virus) eða hefur einhvern tíma haft aðra kvilla í ónæmiskerfinu.

Vinsamlegast lesið fylgiseðilinn fyrir (peg)interferon alfa fyrir frekari upplýsingar um þessi öryggisatriði.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. áður en meðferðin er hafin.

Notkun hjá börnum og unglingum

Ef barnið vegur minna en 47 kg eða getur ekki gleypst töflur þá er ríbavírinn mixtúra fánleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Ribavirin Teva Pharma B.V.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með er að nota, hefur nýlega notað eða kynni að nota:

- azatíoprín er lyf sem bælir ónæmiskerfið, notkun þessa lyfs í samsetningu með ríbavírinni getur aukið hættuna á myndun alvarlegra blóðsjúkdóma.
- lyf gegn HIV veiru – [núkleósíðabakritahemill (**NRTI**) og/eða samsett meðferð gegn retróveirum (**cART**)]:
 - Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með alfa interferonum og lyfjum gegn HIV getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og þróun frávika í blóði (fækkun rauðra blóðkorna sem bera súrefni, tiltekinna hvíttra blóðfrumna sem berjast gegn sýkingum og frumna sem sjá um blóðstorknun og nefnast blóðflögur).
 - Ásamt **zídovúdini** eða **stavudíni**. Ekki er víst hvort þetta lyf breytir verkun þessara lyfja. Því verður reglulega fylgst með blóði þínu til þess að tryggja að HIV sýking versni ekki. Ef hún versnar mun lækinn ákveða hvort breyta þurfi meðferð þinni með Ribavirin Teva Pharma B.V. eða ekki. Að auki er hugsanlegt að sjúklingar sem fá **zídovúdin** með **ríbavírinni** ásamt **alfa interferonum** eigi meiri hættu á blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna). Því er ekki mælt með notkun zídovúdins og ríbavírins samhliða alfa interferonum.
 - Vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum) og brisbólgu er ekki mælt með notkun **ríbavírins og dídanósíns** og forðast skal notkun **ríbavírins og stavudíns**.
 - Samhliða smitaðir sjúklingar með framgenginn lifrarsjúkdóm sem fá (cART) kunna að eiga meiri hættu á að lifrarstarfsemi versni. Það að bæta við meðferð með alfa interferonum einum sér eða ásamt ríbavírinni getur aukið hættuna hjá þessum undirhópi sjúklinga.

Áminning: Lestu kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. áður en þú hefur samsetta áður en samsett lyfjameðferð er hafin.

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert **þunguð** máttu ekki taka nota þetta lyf. Lyfið getur valdið ófæddu barni (fósturi) miklum skaða.

Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar þurfa að nota **sérstakar varúðarráðstafanir** varðandi kynlíf ef einhver hætta er á þungun:

- **Stúlka eða kona** á barneignaraldri:

Þú þarft að sýna fram á neikvætt þungunarpróf fyrir meðferð, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir meðferð lýkur. Þetta þarf að ræða við lækinn.

- **Karlmann**

Ekki hafa samfarir við þungaða konu nema **nota smokk**. Það dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar.

Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri þarf konan að gangast undir þungunarpróf mánaðarlega og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verður að nota örugga

getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta þarf að ræða við lækinn (sjá kaflann „Ekki má taka Ribavirin Teva Pharma B.V.“).

Ef þú ert kona **með barn á brjósti**, máttu ekki nota þetta lyf. Hættu brjóstgjöf áður en þú hefur meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla, hins vegar getur önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skaltu ekki aka vélknúnum ökutækjum eða nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða ringlun vegna meðferðarinnar.

Ribavirin Teva Pharma B.V. inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ribavirin Teva Pharma B.V.

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins:

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið ekki stærri skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um. Læknirinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamsþyngdar þinnar eða barnsins þíns.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Ribavirin Teva Pharma B.V. er háð líkamsþyngd sjúklings og lyfjunum sem notuð eru samhliða.

Notkun hjá börnum og unglingum

Skömmtun fyrir börn eldri en 3 ára og unglinga fer eftir þyngd einstaklingsins og lyfjunum sem notuð eru samhliða. Ráðlagður skammtur Ribavirin Teva Pharma B.V. í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b er sýndur í töflunni hér á eftir.

| Ribavirin Teva Pharma B.V. skammtar miðað við þyngd í samsettri meðferð með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum eldri en 3 ára og unglingum | | |
|---|---|--|
| Ef barnið/unglingurinn vegur (kg) | Venjulegur sólarhringsskammtur Ribavirin Teva Pharma B.V. | Fjöldi 200 mg taflna |
| 47 - 49 | 600 mg | 1 tafla að morgni og 2 töflur að kvöldi |
| 50 - 65 | 800 mg | 2 töflur að morgni og 2 töflur að kvöldi |
| > 65 | Sjá skammta fyrir fullorðna | |

Takið ávísaðan skammt inn með vatni og meðan á máltíð stendur. Tyggið ekki filmuhúðuðu töflurnar. Ríbavírinn mixtúra er fánleg fyrir börn eða unglinga sem ekki geta gleppt filmuhúðaða töflu.

Athugið: Þetta lyf er eingöngu notað ásamt öðrum lyfjum við lifrabólgu C veirusýkingu. Til að fá sem fullkomnastar upplýsingar lesið þá kaflann „Hvernig á að nota“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Ribavirin Teva Pharma B.V.

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Ribavirin Teva Pharma B.V.

Taka/gefa skal skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er á sama degi. Ef heill dagur er liðinn, skal leita ráða hjá lækni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Lesið kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf ásamt öðrum lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir, gæti sjúklingurinn þurft á læknishjálp að halda ef þær koma fyrir.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á samsettri meðferð með öðrum lyfjum stendur:

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirið,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásargjörn hegðun, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að ógna lífi annarra,
- dofi eða náladofi,
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu,
- slæmur magaverkur, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, verkur í mjóbaki eða síðum,
- sársaukafull eða erfið þvagli,
- miklar blóðnasir,
- hiti eða kuldahegðun nokkrum vikum eftir að meðferð hefst,
- erfiðleikar með sjón eða heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við samhliða meðferð með þessu lyfi og alfa interferon lyfjum **hjá fullorðnum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- einbeitingarerfiðleikar, kvíði eða taugaóstyrkur, skapsveiflur, depurð eða þirringur, þreytutilfinning, erfiðleikar við að festa svefn eða halda samfelldum svefni,
- hósti, munnþurrkur, kokbólga (særindi í hálsi),
- niðurgangur, sundl, hiti, inflúensulík einkenni, höfuðverkur, ógleði, kuldahegðun, veirusýking, uppköst, þróttleysi,
- lystarleysi, þyngdartap, kviðverkur,
- húðþurrkur, erting, hárlós, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna svo kallaðra eitilfrumna sem ráðast gegn sýkingum, minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu,

- þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), of mikill sykur eða þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði, alvarlegt blóðleysi,
- sveppa- eða bakteríusýkingar, grátur, æsingur, minnisleysi, minnisskerðing, taugaveiklun, óeðlileg hegðun, árásargjörn hegðun, reiði, ringlun, áhugaleysi, geðrænir kvillar, skapsveiflur, óeðlilegar draumfarir, löngun til að skaða sjálfan sig, syfja, svefnerfiðleikar, kyndeyfð eða getuleysi, svimi (tilfinning um að hringsnúast),
 - þokusýn eða óeðlileg sjón, erting í auga, augnverkur eða sýking, þurr eða tárivot augu, breytingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnavekur, frunsur (herpes simplex), bragðmissir, tap á bragðskyni, blæðingar í góm eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, bólga í gómum, tannvandamál, mígreni, öndunarferasýkingar, skútabólga, blóðnasir, þurr hósti, hröð eða erfið öndun, nefstífla eða nefrennsli, þorsti, tannkvillar,
 - hjartamurr (óeðlilegt hjartahljóð), verkur eða óþægindi fyrir brjósti, yfirlíðatilfinning, vanlíðan, andlitsroði, aukin svitamyndun, hitaóþol og yfirdrífín svitamyndun, lágur eða hár blóðþrýstingur, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
 - upphemba, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, aukin matarlyst, erting í ristli, erting í blöðruhálskirtli, gula (gul húð), lausar hægðir, verkur hægra megin í líkama í kringum rifbein, lifrarstækkun, ólga í maga, tíð þvaglát, meiri þvagmyndun en venjulega, þvagfærasýking, óeðlilegt þvag,
 - erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, sársaukafullar tíðablæðingar, eggjastokka- eða leggangakvillar, verkur í brjóstum, stinningarvandamál,
 - óeðlileg áferð á hári, þrymlabólur, liðbólga, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), ofsakláði, aukið eða minnkað snertiskyn, naglakvilli, sinadráttur, dofi eða náladofi, verkur í útlimum, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, bólgna eða þrútnar hendur og ökkjar, aukið ljósnæmi, útbrot með upphleypum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, bólgna kirtlar (bólgnir eitlar), vöðvaspenna, æxli (ótilgreind), óstöðugleiki við gang, ofþornun.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofheyrn og ofsjónir,
- hjartaáfall, kvíðakast,
- ofnæmisviðbrögð vegna lyfsins,
- brisbólga, beinverkir, sykursýki,
- vöðvamáttleysi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- flog (krampar),
- lungnabólga,
- liðagigt, nýrnakvillar,
- dökkar eða blóðugar hægðir, miklir kviðverkir,
- sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu sárum á húð og bólgnum eitlum),
- æðabólga.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfsvíg,
- heilablóðfall (heilæða sjúkdómar).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- hugsanir um að ógna lífi annarra,
- oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi),
- gollurshússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), vökvi í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans),
- litabreytingar á tungu.

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við samsetta meðferð með þessu lyfi og interferon alfa-2b lyfjum hjá **börnum og unglingum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða þirringur, ógleði, vanlíðan, skapsveiflur, þreyta, erfiðleikar við að festa svefn og halda samfelldum svefni, veirusýking, þróttleysi,
- niðurgangur, sundl, hiti, influensulík einkenni, höfuðverkur, lystarleysi eða aukin matarlyst, þyngdartap, minnkun á vaxtarhraða (hæð og þyngd), verkur hægra megin í rifbeinum, kokbólga (særindi í hálsi), kuldahrollur, magaverkur, uppköst,
- húðþurrkur, hárlos, erting, kláði, vöðvaverkur, eysli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir í, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur (sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga),
- of mikið af þríglyseríðum í blóði, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaveiklun, hitaóþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartruflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur östöðugleiki, yfirlíð, kvíði eða taugaveiklun, kuldatilfinning, ringlun, eirðarleysi, syfja, skortur á áhuga eða athygli, skapbreytingar, verkur, lítil gæði svefns, svefnganga, tilraunir til sjálfsvígs, svefnerfiðleikar, óeðlilegar draumfarir, hugsanir um að valda sjálfum sér skaða,
- bakteríusýkingar, kvef, sveppasýkingar, óeðlileg sjón, þurr eða tárivot augu, sýkingar í eyrum, erting í auga, augnverkur eða sýking, breytt bragðskyn, breytingar á rödd, frunsur, hósti, bólga í gómum, blóðnasir, erting í nefi, verkur í munni, kokbólga (særindi í hálsi), hröð öndun, öndunarfærasýkingar, flagnaðar varir og sprungur í munnvikum mæði, skútabólga, hnerri, sár í munni, særindi í tungu, nefstífla eða nefrennsli, verkur í hálsi, tannverkur, tannumígerð, tannvandamál, svimi (tilfinningu um að hringsnúast), máttleysi,
- brjóstverkur, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- óeðlileg lifrarstarfsemi,
- sýrubakflæði, bakverkur, ósjálfráð næturþvaglát, hægðatregða, kvillar í maga og vélinda eða endaparmi, þvagleki, aukin matarlyst, bólga í slímhúð maga og þarma, óróleiki í maga, lausar hægðir,
- truflun á þvaglátum, þvagfærasýking,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, leggangakvillar, bólga í leggöngum, verkir í eistum, myndun líkamlegra karlkynseinkenna, þrymlabólur, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), aukið eða minnkað snertiskyn, aukin svitamyndun, auknar vöðvahreyfingar, vöðvaspenna, verkir í útlimum, kvillar í nöglum, dofi eða náladofi, húðfólvi, útbrot með upphleyptum sárum, handskjálfti, húðroði eða húðkvillar, mislitun húðar, aukið ljósnæmi húðar, sár á húð, þroti vegna aukinnar vökvasöfnunar, bólgnir kirtlar, skjálfti, æxli (óskilgreind).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martraðir,
- blæðing í slímhimnu sem hjúpar innra yfirborð augnloka, þokusýn, syfja, ljósfælni, kláði í augum, verkur í andliti, bólga í gómum,
- óþægindi fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, sýking í lungum, óþægindi í nefi, lungnabólga, önghljóð,
- lágur blóðþrýstingur,
- lifrarstækkun,
- sársaukafullar tíðablæðingar,
- kláði við endaparm (njálgur eða iðraþráðormur), útbrot með blöðrum (ristill), minnkað snertiskyn, vöðvakippir, verkur í húð, fölvi, flögnun húðar, roði, bólga.

Hjá fullorðnum, börnum og unglíngum hefur einnig verið greint frá tilraunum fólks til að skaða sjálft sig.

Þetta lyf í samsettri meðferð með alfa interferon lyfjum getur einnig valdið:

- vanmyndunarblóðleysi, rauðkornskímfrumnafæð (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum); þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars í óvenjulegri þreytu og orkuleysi,
- ranghugmyndum, sýkingu í efri og neðri öndunarvegi,
- bólgu í brisi,
- alvarlegum útbrotum sem geta fylgt blöðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum (regnbogaroðasótt (erythema multiforme), Stevens Johnson heilkenni), drep í húðþekju (blöðrum og flögnun efsta lags húðarinnar).

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með þessu lyfi og alfa interferon lyfjum:

- óeðlilegum hugsunum, ofheyrn og ofsjónum, breytingu á andlegu ástandi, ringlun,
- ofnæmisbjúg (þroti á höndum, fótum, ökklum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- og öndunarerfiðleikum),
- Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (sjálfsnæmisbólgu sjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu),
- berkjuþrengingum og alvarlegu bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem ná til alls líkamans), stöðugum hósta,
- augnvandamálum m.a. skemmd á sjónu, blóðtappa í slagæð í sjónu, sjóntaugarbólgu, bólgu í auga og mjúktari vilsun (hvítar útfellingar í sjónu),
- stækkun kviðar, brjóstsviða, erfiðleikum eða sársauka við að hafa hægðir,
- bráðaofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, mari, áköfum verk í útlimum, verk í fótum eða lærum, minnkaðri hreyfigetu, stirðleika, sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, verkjum og bólgu í liðum, sárum í húð og bólgnum kirtlum).

Þetta lyf í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b getur einnig valdið:

- dökku, skýjuðu og óeðlilega litu þvagi,
- öndunarerfiðleikum, breytingu á hjartslætti, brjóstverk, verk sem leiðir niður í vinstri handlegg, verk í kjálka,
- minnkaðri meðvitund,
- doða eða máttleysi í andlitsvöðvum, minnkuðu snertiskyni,
- sjónmissi.

Ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram skal sjúklingur eða aðstandandi tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef þú ert fullorðinn sjúklingur, með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og færð meðferð við HIV og færð þetta lyf og peginterferon alfa til viðbótar, getur þú verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni [samsett andretrovírameðferð (cART: combined anti retroviral therapy)] og aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og þróun óeðlilegar blóðmyndar (fækkun rauðra blóðkorna, sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna sem ráðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallaðar eru blóðflögur) [núkleósíð bakritahemill (NRTI)].

Hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu sem fá cART hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með ríbavírini og peginterferon alfa-2b (ekki taldar upp hér fyrir ofan með aukaverkunum hjá fullorðnum):

- lystarleysi,
- bakverkur,
- fækkun CD4 eítílfrumna,
- afbrigðileg fituumbrot,
- lifrabólga,
- verkir í útlimum,
- candida sveppasýking í munni (þruska),
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ribavirin Teva Pharma B.V.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti taflnanna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Ribavirin Teva Pharma B.V.

Virka innihaldsefnið er ríbavírini. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af ríbavírini.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni: Kalsíumvetnisfosfat, kroskarmellósanatríum, povidón, magnesíumsterat.
Filmuhúð: pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta til, makrógól / pólýetýlen glýkól 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm, rautt járnnoxíð, gult járnnoxíð, svart járnnoxíð.

Útlit Ribavirin Teva Pharma B.V. og pakkningastærðir

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar eða bleikar („93“ grafið á aðra hliðina og „7232“ á hina).

Ribavirin Teva Pharma B.V. fæst í mismunandi pakkningastærðum sem innihalda 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 eða 168 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Læknirinn mun ávísa þér viðeigandi pakkningarstærð.

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

Framleiðandi

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungverjalandi

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandi

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spain

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmuhúðaðar töflur rívavírín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ribavirin Teva Pharma B.V. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Hvernig nota á Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ribavirin Teva Pharma B.V. og við hverju það er notað

Ribavirin Teva Pharma B.V. inniheldur virka efnið rívavírín. Lyfið stöðvar fjölföldun lifrabólguveiru C. Ekki má nota Ribavirin Teva Pharma B.V. eitt og sér.

Verið getur að læknirinn ákveði að meðhöndla þig með þessu lyfi í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, en það fer eftir því hvaða arfgerð af lifrabólgu C veiru þú ert með. Fleiri takmarkanir varðandi meðferð geta verið fyrir hendi hvort sem þú hefur eða hefur ekki fengið meðferð áður við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C. Læknirinn mun mæla með bestu mögulegu meðferð.

Samsett meðferð með Ribavirin Teva Pharma B.V. og öðrum lyfjum er notuð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnna sýkingu af lifrabólgu C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. má nota hjá börnum (börnum sem eru 3 ára og eldri og unglíngum) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Hægt er að fá lyfið í formi lausnar fyrir börn og unglíngar sem vega minna en 47 kg.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ekki má taka Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ekki má nota Ribavirin Teva Pharma B.V. ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið sem þú hefur umsjá með.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ribavirin Teva Pharma B.V. er notað ef þú:

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavírini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð** eða **hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstagið“).
- ert með **barn á brjósti**.
- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- ef þú ert með einhverja **blóðkvilla**, þar með talið blóðleysi (lág blóðgildi), meðfætt dvergekornablóðleysi (thalassemia) og sigðkornablóðleysi.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásgirni o.s.frv.). Gættu þess að leita bráðrar lækniástoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi eða ert með sjálfsvígshugsanir eða breytingar verða á hegðun. Þú gætir íhugað að biðja ættingja eða náinn vin um að hjálpa þér að vera á varðbergi gagnvart einkennum um þunglyndi eða breytingum í hegðun þinni.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar: Greint hefur verið frá tann- og tannholdssjúkdómum hjá sjúklingum sem fá ríbavírinn í samsetningu með (peg)interferon alfa-2b. Bursta skal tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef það gerist verður að skola munninn vandlega á eftir.
- Vangeta við að ná fullri fullorðins hæð getur komið fram hjá sumum börnum og unglingum.
- Hækkun hormóns sem tengist skjaldkirtlinum (TSH) hjá börnum og unglingum.

Börn

Ef þú hefur barn í þinni umsjá og lækni ákveðið að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.

Að auki hafa eftirfarandi tilfelli komið fram hjá sjúklingum sem nota Ribavirin Teva Pharma B.V.:
Blóðlýsa: Ribavirin Teva Pharma B.V. getur valdið niðurbroti á rauðum blóðkornum sem veldur blóðleysi sem getur valdið skertri hjartastarfsemi og versnun einkenna hjartasjúkdóms.
Blóðfrumnafæð: Ribavirin Teva Pharma B.V. getur valdið fækkun á fjölda blóðflagna og hvítra og rauðra blóðkorna þegar það er notað í samsetningu með peginterferon.

Heföbundnar blóðrannsóknir verða gerðar til að kanna blóðmynd og starfsemi nýrna og lifrar.

- Blóðrannsóknir verða gerðar reglulega til að lækni geti fylgst með því hvort meðferðin sé að skila tilætluðum árangri.
- Byggt á niðurstöðum þessara rannsókna gæti lækni þurft að breyta/aðlaga fjölda taflna, sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með notar, og/eða meðferðarlengd.
- Ef þú ert með eða færð alvarlega nýrna- eða lifrarkvilla verður meðferðin stöðvuð.

Leitaðu **tafarlaust** lækni hjálpar ef þú færð einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og öndunarferðleika, mæði eða ofsakláða) meðan á meðferð stendur.

Segðu lækni um frá því ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstagið“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstagið“).
- ef þú hefur verið með **hjartasjúkdóm** eða ert með hjartasjúkdóm.
- ert með annan **lifrarkvilla** auk lifrabólgu C sýkingar.

- ert með **nýrnakvilla**.
- ert með **HIV** (human immunodeficiency virus) eða hefur einhvern tíma haft aðra kvilla í ónæmiskerfinu.

Vinsamlegast lesið fylgiseðilinn fyrir (peg)interferon alfa fyrir frekari upplýsingar um þessi öryggisatriði.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. áður en meðferðin er hafin.

Notkun hjá börnum og unglingum

Ef barnið vegur minna en 47 kg eða getur ekki gleypst töflur þá er ríbavírinn mixtúra fánleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Ribavirin Teva Pharma B.V.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með er að nota, hefur nýlega notað eða kynni að nota:

- azatíoprín er lyf sem bælir ónæmiskerfið, notkun þessa lyfs í samsetningu með ríbavírinni getur aukið hættuna á myndun alvarlegra blóðsjúkdóma.
- lyf gegn HIV veiru – [núkleósíðabakritahemill (**NRTI**) og/eða samsett meðferð gegn retróveirum (**cART**)]:
 - Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með alfa interferonum og lyfjum gegn HIV getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og þróun frávika í blóði (fækkun rauðra blóðkorna sem bera súrefni, tiltekinna hvíttra blóðfrumna sem berjast gegn sýkingum og frumna sem sjá um blóðstorknun og nefnast blóðflögur).
 - Ásamt **zídovúdini** eða **stavudíni**. Ekki er víst hvort þetta lyf breytir verkun þessara lyfja. Því verður reglulega fylgst með blóði þínu til þess að tryggja að HIV sýking versni ekki. Ef hún versnar mun lækinn ákveða hvort breyta þurfi meðferð þinni með Ribavirin Teva Pharma B.V. eða ekki. Að auki er hugsanlegt að sjúklingar sem fá **zídovúdin** með **ríbavírinni** ásamt **alfa interferonum** eigi meiri hættu á blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna). Því er ekki mælt með notkun zídovúdins og ríbavírins samhliða alfa interferonum.
 - Vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum) og brisbólgu er ekki mælt með notkun **ríbavírins og dídanósíns** og forðast skal notkun **ríbavírins og stavudíns**.
 - Samhliða smitaðir sjúklingar með framgenginn lifrarsjúkdóm sem fá (cART) kunna að eiga meiri hættu á að lifrarstarfsemi versni. Það að bæta við meðferð með alfa interferonum einum sér eða ásamt ríbavírinni getur aukið hættuna hjá þessum undirhópi sjúklinga.

Áminning: Lestu kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. áður en þú hefur samsetta áður en samsett lyfjameðferð er hafin.

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert **þunguð** máttu ekki taka nota þetta lyf. Lyfið getur valdið ófæddu barni (fóstri) miklum skaða.

Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar þurfa að nota **sérstakar varúðarráðstafanir** varðandi kynlíf ef einhver hætta er á þungun:

- **Stúlka eða kona** á barneignaraldri:

Þú þarft að sýna fram á neikvætt þungunarpróf fyrir meðferð, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir meðferð lýkur. Þetta þarf að ræða við lækinn.

- **Karlmann**

Ekki hafa samfarir við þungaða konu nema **nota smokk**. Það dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar.

Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri þarf konan að gangast undir þungunarpróf mánaðarlega og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verður að nota örugga

getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta þarf að ræða við lækinn (sjá kaflann „Ekki má taka Ribavirin Teva Pharma B.V.“).

Ef þú ert kona **með barn á brjósti**, máttu ekki nota þetta lyf. Hættu brjóstgjöf áður en þú hefur meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla, hins vegar getur önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V. haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skaltu ekki aka vélknúnum ökutækjum eða nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða ringlun vegna meðferðarinnar.

Ribavirin Teva Pharma B.V. inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ribavirin Teva Pharma B.V.

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins:

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið ekki stærri skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og lækinn hefur mælt fyrir um. Lækinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamsþyngdar þinnar eða barnsins þíns.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Ribavirin Teva Pharma B.V. er háð líkamsþyngd sjúklings og lyfjunum sem notuð eru samhliða.

Notkun hjá börnum og unglingum

Skömmtun fyrir börn eldri en 3 ára og unglinga fer eftir þyngd einstaklingsins og lyfjunum sem notuð eru samhliða. Ráðlagður skammtur Ribavirin Teva Pharma B.V. í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b er sýndur í töflunni hér á eftir.

| Ribavirin Teva Pharma B.V. skammtar miðað við þyngd í samsettri meðferð með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum eldri en 3 ára og unglingum | | |
|---|---|---|
| Ef barnið/unglingurinn vegur (kg) | Venjulegur sólarhringsskammtur Ribavirin Teva Pharma B.V. | Fjöldi 200 mg taflna |
| 47 - 49 | 600 mg | 1 tafla að morgni og 2 töflur að kvöldi |
| 50 - 65 | 800 mg | 2 töflur að morgni og 2 töflur að kvöldi eða 1 (400 mg) tafla að morgni og 1 (400 mg) tafla að kvöldi |
| > 65 | Sjá skammta fyrir fullorðna | |

Takið ávísaðan skammt inn með vatni og meðan á máltíð stendur. Tyggið ekki filmuhúðuðu töflurnar. Ríbavírinn mixtúra er fánleg fyrir börn eða unglinga sem ekki geta gleypt filmuhúðaða töflu.

Athugið: Þetta lyf er eingöngu notað ásamt öðrum lyfjum við lifrabólgu C veirusýkingu. Til að fá sem fullkomnastar upplýsingar lesið þá kaflann „Hvernig á að nota“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Ribavirin Teva Pharma B.V.

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Ribavirin Teva Pharma B.V.

Taka/gefa skal skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er á sama degi. Ef heill dagur er liðinn, skal leita ráða hjá lækni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Lesið kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva Pharma B.V.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf ásamt öðrum lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir, gæti sjúklingurinn þurft á læknishjálp að halda ef þær koma fyrir.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á samsettri meðferð með öðrum lyfjum stendur:

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirlið,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásargjörn hegðun, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að ógna lífi annarra,
- dofi eða náladofi,
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu,
- slæmur magaverkur, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, verkur í mjóbaki eða síðum,
- sársaukafull eða erfið þvagliát,
- miklar blóðnasir,
- hiti eða kuldaþrollur nokkrum vikum eftir að meðferð hefst,
- erfiðleikar með sjón eða heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við samhliða meðferð með þessu lyfi og alfa interferon lyfjum **hjá fullorðnum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- einbeitingarerfiðleikar, kvíði eða taugaóstyrkur, skapsveiflur, depurð eða þirringur, þreytutilfinning, erfiðleikar við að festa svefn eða halda samfelldum svefni,
- hósti, munnþurrkur, kokbólga (særindi í hálsi),
- niðurgangur, sundl, hiti, inflúensulík einkenni, höfuðverkur, ógleði, kuldaþrollur, veirusýking, uppköst, þróttleysi,
- lysterleysi, þyngdartap, kviðverkur,
- húðþurrkur, erting, hárlós, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna svo kallaðra eítílfrumna sem ráðast gegn

sýkingum, minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), of mikill sykur eða þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði, alvarlegt blóðleysi,

- sveppa- eða bakteríusýkingar, grátur, æsingur, minnisleysi, minnisskerðing, taugaveiklun, óeðlileg hegðun, árásargjörn hegðun, reiði, ringlun, áhugaleysi, geðrænir kvillar, skapsveiflur, óeðlilegar draumfarir, löngun til að skaða sjálfan sig, syfja, svefnerfiðleikar, kyndeyfð eða getuleysi, svimi (tilfinning um að hringsnúast),
- þokusýn eða óeðlileg sjón, erting í auga, augnverkur eða sýking, þurr eða tárbot augu, breytingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnaverkur, frunsur (herpes simplex), bragðmissir, tap á bragðskyni, blæðingar í góm eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, bólga í gómum, tannvandamál, mígreni, öndunarfærasýkingar, skútabólga, blóðnasir, þurr hósti, hröð eða erfið öndun, nefstífla eða nefrennsli, þorsti, tannkvillar,
- hjartamurr (óeðlilegt hjartahljóð), verkur eða óþægindi fyrir brjósti, yfirliðatilfinning, vanlíðan, andlitsroði, aukin svitamyndun, hitaóþol og yfirdrífín svitamyndun, lágur eða hár blóðþrýstingur, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- upphemba, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, aukin matarlyst, erting í ristli, erting í blöðruhálskirtli, gula (gul húð), lausar hægðir, verkur hægra megin í líkama í kringum rifbein, lifrarstækkun, ólga í maga, tíð þvaglát, meiri þvagmyndun en venjulega, þvagfærasýking, óeðlilegt þvag,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, sársaukafullar tíðablæðingar, eggjastokka- eða leggangakvillar, verkur í brjóstum, stinningarvandamál,
- óeðlileg áferð á hári, þrymlabólur, liðbólga, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), ofsakláði, aukið eða minnkað snertiskyn, naglakvilli, sinadráttur, dofi eða náladofi, verkur í útlimum, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, bólgna eða þrútnar hendur og ökkjar, aukið ljósnæmi, útbrot með upphleypum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, bólgna kirtlar (bólgnir eitlar), vöðvaspenna, æxli (ótilgreind), óstöðugleiki við gang, ofþornun.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofheyrn og ofsjónir,
- hjartaáfall, kvíðakast,
- ofnæmisviðbrögð vegna lyfsins,
- brisbólga, beinverkir, sykursýki,
- vöðvamáttleysi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- flog (krampar),
- lungnabólga,
- liðagigt, nýrnakvillar,
- dökkar eða blóðugar hægðir, miklir kviðverkir,
- sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu sárum á húð og bólgnum eitlum),
- æðabólga.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfsvíg,
- heilablóðfall (heilæða sjúkdómar).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- hugsanir um að ógna lífi annarra,
- oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi),
- gollurshússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), vökvi í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans),
- litabreytingar á tungu.

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við samsetta meðferð með þessu lyfi og interferon alfa-2b lyfjum hjá **börnum og unglingum**:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða þirringur, ógleði, vanlíðan, skapsveiflur, þreyta, erfiðleikar við að festa svefn og halda samfelldum svefni, veirusýking, þröttleysi,
- niðurgangur, sundl, hiti, inflúensulík einkenni, höfuðverkur, lystarleysi eða aukin matarlyst, þyngdartap, minnkun á vaxtarhraða (hæð og þyngd), verkur hægra megin í rifbeinum, kokbólga (særindi í hálsi), kuldahrollur, magaverkur, uppköst,
- húðþurrkur, hárlos, erting, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir í, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur (sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga),
- of mikið af þríglýseriðum í blóði, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaveiklun, hitaóþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartruflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur östöðugleiki, yfirlíð, kvíði eða taugaveiklun, kuldatilfinning, ringlun, eirðarleysi, syfja, skortur á áhuga eða athygli, skapbreytingar, verkur, lítil gæði svefns, svefnganga, tilraunir til sjálfsvígs, svefnerfiðleikar, óeðlilegar draumfarir, hugsanir um að valda sjálfum sér skaða,
- bakteríusýkingar, kvef, sveppasýkingar, óeðlileg sjón, þurr eða tárivot augu, sýkingar í eyrum, erting í auga, augnverkur eða sýking, breytt bragðskyn, breytingar á rödd, frunsur, hósti, bólga í gómum, blóðnasir, erting í nefi, verkur í munni, kokbólga (særindi í hálsi), hröð öndun, öndunarfærasýkingar, flagnaðar varir og sprungur í munnvikum mæði, skútabólga, hnerri, sár í munni, særindi í tungu, nefstífla eða nefrennsli, verkur í hálsi, tannverkur, tannumígerð, tannvandamál, svimi (tilfinningu um að hringsnúast), máttleysi,
- brjóstverkur, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- óeðlileg lifrarstarfsemi,
- sýrubakflæði, bakverkur, ósjálfráð næturþvaglát, hægðatregða, kvillar í maga og vélinda eða endaparmi, þvagleki, aukin matarlyst, bólga í slímhúð maga og þarma, óróleiki í maga, lausar hægðir,
- truflun á þvaglátum, þvagfærasýking,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, leggangakvillar, bólga í leggöngum, verkir í eistum, myndun líkamlegra karlkynseinkenna, þrymlabólur, marblettir, exem (proti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), aukið eða minnkað snertiskyn, aukin svitamyndun, auknar vöðvahreyfingar, vöðvaspenna, verkir í útlimum, kvillar í nöglum, dofi eða náladofi, húðfólvi, útbrot með upphleypum sárum,

handskjálfti, húðroði eða húðkvillar, mislitun húðar, aukið ljósnæmi húðar, sár á húð, þroti vegna aukinnar vökvasöfnunar, bólgur kirtlar, skjálfti, æxli (óskilgreind).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martraðir,
- blæðing í slímhimnu sem hjúpar innra yfirborð augnloka, þokusýn, syfja, ljósfælni, kláði í augum, verkur í andliti, bólga í gómum,
- óþægindi fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, sýking í lungum, óþægindi í nefi, lungnabólga, önghljóð,
- lágur blóðþrýstingur,
- lifrarstækkun,
- sársaukafullar tíðablæðingar,
- kláði við endaparm (njálgur eða iðraþráðormur), útbrot með blöðrum (ristill), minnkað snertiskyn, vöðvakippir, verkur í húð, fölvi, flögnun húðar, roði, bólga.

Hjá fullorðnum, börnum og unglíngum hefur einnig verið greint frá tilraunum fólks til að skaða sjálft sig.

Þetta lyf í samsettri meðferð með alfa interferon lyfjum getur einnig valdið:

- vanmyndunarblóðleysi, rauðkornskímfrumnafæð (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum); þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars í óvenjulegri þreytu og orkuleysi,
- ranghugmyndum, sýkingu í efri og neðri öndunarvegi,
- bólgu í brisi,
- alvarlegum útbrotum sem geta fylgt blöðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum (regnbogaroðasótt (erythema multiforme), Stevens Johnson heilkenni), drep í húðþekju (blöðrum og flögnun efsta lags húðarinnar).

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með þessu lyfi og alfa interferon lyfjum:

- óeðlilegum hugsunum, ofheyrn og ofsjónum, breytingu á andlegu ástandi, ringlun,
- ofnæmisbjúg (þroti á höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- og öndunarerfiðleikum),
- Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (sjálfsnæmisbólgujúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu),
- berkjuþrengingum og alvarlegu bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem ná til alls líkamans), stöðugum hósta,
- augnvandamálum m.a. skemmd á sjónu, blóðtappa í slagæð í sjónu, sjóntaugarbólgu, bólgu í auga og mjúkri vilsun (hvítar útfellingar í sjónu),
- stækkun kviðar, brjóstsviða, erfiðleikum eða sársauka við að hafa hægðir,
- bráðaofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, mari, áköfum verk í útlimum, verk í fótum eða lærum, minnkaðri hreyfigetu, stirðleika, sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, verkjum og bólgu í liðum, sárum í húð og bólgnum kirtlum).

Þetta lyf í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b getur einnig valdið:

- dökku, skýjuðu og óeðlilega litu þvagi,
- öndunarerfiðleikum, breytingu á hjartslætti, brjóstverk, verk sem leiðir niður í vinstri handlegg, verk í kjálka,
- minnkaðri meðvitund,
- doða eða máttleysi í andlitsvöðvum, minnkuðu snertiskyni,
- sjónmissi.

Ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram skal sjúklingur eða aðstandandi tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef þú ert fullorðinn sjúklingur, með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og færð meðferð við HIV og færð þetta lyf og peginterferon alfa til viðbótar, getur þú verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni [samsett andretrovírusmeðferð (cART: combined anti retroviral therapy)] og aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og þróun óeðlilegar blóðmyndar (fækkun rauðra blóðkorna, sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna sem ráðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallaðar eru blóðflögur) [núkleósíð bakritahemill (NRTI)].

Hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu sem fá cART hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með ríbavírini og peginterferon alfa-2b (ekki taldar upp hér fyrir ofan með aukaverkunum hjá fullorðnum):

- lystarleysi,
- bakverkur,
- fækkun CD4 eítílfrumna,
- afbrigðileg fituumbrot,
- lifrabólga,
- verkir í útlimum,
- candida sveppasýking í munni (þruska),
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ribavirin Teva Pharma B.V.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti taflnanna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Ribavirin Teva Pharma B.V.

Virka innihaldsefnið er ríbavírinn. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af ríbavírinni.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni: Kalsíumvetnisfosfat, kroskarmellósanatríum, povidón, magnesíumsterat.

Filmuhúð: pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta til, makrógól / pólýetýlen glýkól 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm, rautt járnnoxíð, gult járnnoxíð, svart járnnoxíð.

Útlit Ribavirin Teva Pharma B.V. og pakkningastærðir

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar eða bleikar („R“ grafið á aðra hliðina og „400“ á hina).

Ribavirin Teva Pharma B.V. fæst í mismunandi pakkningastærðum sem innihalda 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 eða 168 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Læknirinn mun ávísa þér viðeigandi pakkningarstærð.

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

Framleiðandi

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungverjalandi

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandi

Teva Pharma SLU
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spain

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>