

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ribavirin BioPartners 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver Ribavirin BioPartners filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af ríbavírini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Kringlótt, hvít, tvíkúpt filmuhúðuð tafla.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ribavirin BioPartners er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum og má einungis nota í samsettri meðferð með interferon alfa-2b. Ekki má nota Ribavirin eitt og sér.

Engar upplýsingar eru til um öryggi og verkun Ribavirin þegar það er gefið ásamt öðrum formum af interferoni (þ.e. ekki alfa-2b).

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

Fullorðnir sjúklingar: Ribavirin BioPartners er ætlað til samsettrar meðferðar með interferon alfa-2b, til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með allar gerðir langvinnrar lifrabólgu C nema arfgerð 1, sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður og eru ekki með lifrabilun, eru með hækkaðan alanín amínótransferasa (ALT) og eru jákvæðir fyrir lifrabólgu C veiru-ribósakjarnsýru HCV-RNA (sjá kafla 4.4).

Börn 3 ára og eldri og unglingar og unglingar: Ribavirin BioPartners er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með interferon alfa-2b til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með allar gerðir langvinnrar lifrabólgu C nema arfgerð 1 sem hefur ekki verið meðhöndluð áður, án lifravantemprunar og sem eru með HCV-RNA. Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu. Óvíst er hvort vaxtarskerðingin gangi til baka.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður, en meðferð hefur brugðist

Fullorðnir sjúklingar: Ribavirin BioPartners, gefið ásamt interferon alfa-2b er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langvinna lifrabólgu C, sem áður hafa svarað interferon alfa einlyfjameðferð (ALT eðlilegt í lok meðferðar) en þar sem sjúkdómurinn hefur tekið sig upp að nýju (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Nota skal Ribavirin BioPartners í samsettri meðferð með interferon alfa-2b.

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir interferon alfa-2b, til upplýsinga um þau lyf.

Skammtur sem gefa skal

Skammtur Ribavirin BioPartners fer eftir líkamsþyngd sjúklings. Gefa skal Ribavirin BioPartners til inntöku tvisvar á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

Fullorðnir sjúklingar:

Skammtur Ribavirin BioPartners fer eftir líkamsþyngd sjúklings (**tafla 1**)

Ribavirin BioPartners verður að nota í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (3 milljón alþjóðlegar einingar þrisvar í viku). Val á samsetningu fer eftir eiginleikum sjúklingsins. Skammtastærð hvers sjúklings ætti að byggjast á fyrirhugaðri virkni og öryggi samsetningarinnar (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Ribavirin BioPartners skammtur miðað við líkamsþyngd		
Líkamsþyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur Ribavirin BioPartners	Fjöldi 200 mg filmuhúðaðra taflna
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1.000 mg	5 ^b
81 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 3 að kvöldi

c: 3 að morgni, 3 að kvöldi

d: 3 að morgni, 4 að kvöldi

Ribavirin BioPartners filmuhúðaðar töflur í samsettri meðferð með interferon alfa-2b:

Á grundvelli klínískra rannsókna er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga í að minnsta kosti sex mánuði. Í þeim klínísku rannsóknum þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir í eitt ár, sýndi sig að sjúklingar án veirusvörunar (HCV-RNA ekki mælanlegt) eftir sex mánaða meðferð voru ólíklegir til að ná viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ekki mælanlegt sex mánuðum eftir meðferðarlok).

Meðferðarlengd - Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð

- Aðrar arfgerðir en 1: Ákvörðun um að lengja meðferð í eitt ár hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA eftir sex mánaða meðferð, skal byggja á öðrum forspárþáttum (t.d. aldri > 40 ára, karlkyn, bandvefsaukning).

Meðferðarlengd - Endurmeðferð

- Arfgerð 1: Meðferð sjúklinga með neikvætt HCVRNA eftir sex mánaða meðferð skal haldið áfram í aðra sex mánuði (þ.e.a.s. samtals eitt ár).
- Önnur arfgerð en 1: Ákvörðun um að lengja meðferð í eitt ár hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA eftir sex mánaða meðferð, skal byggja á öðrum forspárþáttum (t.d. aldri > 40 ára, karlkyn, bandvefsaukning).

Börn 3 ára og eldri og unglingar:

Athugið: Varðandi sjúklinga sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypst er fánleg ríbavírinn mixtúra, lausn, sem nota skal eftir því sem við á.

Skömmun fyrir börn og unglinga fer eftir líkamsþyngd fyrir Ribavirin BioPartners og eftir líkamsyfirborði fyrir interferon alfa-2b.

Skammtur sem gefa skal í samsettri meðferð með interferon alfa-2b: Í klínískum rannsóknum hjá þessum sjúklingahópi var 15 mg/kg/dag af ríbavírinni og 3 milljón alþjóðlegar einingar (m.a.e) m² af interferoni alfa-2b gefið þrisvar sinnum í viku (**tafla 2**).

Tafla 2 Ribavirin BioPartners skammtar miðað við þyngd í samsettri meðferð með interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum		
Líkamsþyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur Ribavirin BioPartners	Fjöldi 200 mg taflna
47 - 49	600 mg	3 töflur ^a
50 - 65	800 mg	4 töflur ^b
> 65	Sjá töflu um skammta fullorðinna (tafla 1)	

^a1 að morgni, 2 að kvöldi

^b2 að morgni, 2 að kvöldi

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 2 eða 3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Breyting skammta hjá öllum sjúklingum

Ef alvarlegar aukaverkanir eða óeðlilegar mælinganiðurstöður koma í ljós, meðan á samsettri ribavírín og interferon alfa-2b meðferð stendur, skal breyta skammti hvors lyfs eins og við á, þar til aukaverkunum linnir. Leiðbeiningar um aðlögun skammta eru fengnar úr klínískum rannsóknum (sjá Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum í **töflu 3**). Þar sem meðferðarhaldni gæti skipt miklu máli varðandi árangur meðferðar, á að hafa skammta eins nálægt ráðlagðri hefðbundinni skammtastærð og mögulegt er. Ekki var hægt að útiloka hugsanleg neikvæð áhrif á árangur meðferðarinnar, þegar skammtar ribavíríns voru minnkaðir.

Tafla 3 Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum byggt á viðmiðunargildum rannsóknarniðurstaðna			
Niðurstöður mælinga	Einungis dagskammtur af Ribavirin BioPartners minnkaður (sjá athugasemd 1) ef:	Einungis skammtur interferon alfa-2b (sjá athugasemd 2) ef:	Samsettri meðferð skal hætt þegar niðurstöður eru eftirfarandi: **
Blóðrauði	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Fullorðnir: Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm Börn og unglingar: Á ekki við (sjá kafla 4.4)	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á 4 vikna tímabili meðan á meðferð stendur (varanleg skammtaminnkun)		< 12 g/dl 4 vikum eftir skammtaminnkun
Hvít blóðkorn	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Daufkvrningar	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Blóðflögur	-	< 50 x 10 ⁹ /l (fullorðnir) < 70 x 10 ⁹ /l (börn og unglingar)	< 25 x 10 ⁹ /l (fullorðnir) < 50 x 10 ⁹ /l (börn og unglingar)
Bílírúbín-beint	-	-	2,5 x ULN**
Bílírúbín-óbeint	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (fullorðnir) > 5 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar sem fá meðferð með interferon alfa-2b)
Kreatínín í sermi	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatínín			Hætta skal meðferð með

úthreinsun			Ribavirin BioPartners ef kreatínín úthreinsun < 50 ml/mínútu
Alanín amínótranferasi (ALT) eða Aspartat amínótransferasi (AST)	-	-	Tvöföldun grunnildis og > 10 x ULN* eða Tvöföldun grunnildis og > 10 x ULN*

* Efri mörk eðlilegs gildis

** Sjá SPC fyrir interferon alfa-2b vegna breytinga á skömmtum eða þegar meðferð er hætt

Athugasemd 1: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur Ribavirin BioPartners 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 Ribavirin BioPartners minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar Ribavirin BioPartners skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg daglega, fær hann eina 200 mg töflu að morgni og tvær 200 mg töflur að kvöldi.

Hjá börnum og unglingum sem meðhöndluð eru með Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b skal minnka Ribavirin BioPartners skammt niður í 7,5 mg/kg/sólarhring.

Athugasemd 2: Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum og unglingum sem fá Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b skal minnka skammt interferons alfa-2b niður í hálfan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Nýrnabilun: Lyfjahvörf ríbavírins breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á kreatínín úthreinsun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því er mælt með athugun á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með ríbavírinn hefst. Ekki má meðhöndla sjúklinga með ríbavírinn ef kreatínín úthreinsun er < 50 ml/mínútu (sjá kafla 4.3). Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til blóðleysis. Hætta verður gjöf Ribavirin BioPartners og interferons alfa-2b ef kreatínín hækkar í > 2 mg/dl. (**tafla 3**).

Lifrabílin: Engar lyfjahvarfamilliverkanir virðast vera á milli ríbavírins og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Þess vegna þarf ekki að aðlaga skammta ríbavírins hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarástarfsemi eða vatempraða skorpulífur eiga ekki að nota ríbavírinn (sjá kafla 4.3).

Aldraðir (≥ 65 ára): Ekki eru nein augljós aldurstengd áhrif á lyfjahvörf ríbavírins. Eins og hjá yngri sjúklingum, verður samt að athuga nýrnastarfsemi fyrir gjöf Ribavirin (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar undir 18 ára aldri: Ríbavírinn má nota í samsettri meðferð með interferon alfa-2b fyrir börn 3 ára og eldri og unglinga. Velja skal lyfjaform eftir því sem hentar hverjum sjúklingi (sjá kafla 4.1). Öryggi og verkun ríbavírins með öðru formi af interferoni (þ.e. ekki alfa-2b) hefur ekki verið metið.

Sjúklingar sem samtímis eru HIV/HCV sýktir: Sjúklingar sem fá meðferð með núkleósíð bakritahemli (NRTI) ásamt ríbavírinni og interferon alfa-2b geta verið í aukinni hættu að fá eitúraðhrif í hvatberum, mjólkursýrublóðsýringu og lifrabílin (sjá kafla 4.4). Vinsamlega lesið einnig viðeigandi upplýsingar um andretrovíurlyf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Ekki má hefja gjöf Ribavirin BioPartners fyrr en 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).
- Alvarleg veikindi (veikburða sjúklingar).
- Langvinn nýrnabilun, kreatínín úthreinsun < 50 ml/mínútu og/eða blóðskilun.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) eða vantempruð skorpulifur.
- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).
- Ekki má nota peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV og með skorpulifur og ≥ 6 stig á Child-Pugh skala.

Börn og unglingar:

- Vitneskja eða saga um alvarlegan geðsjúkdóm, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Vegna samtímis gjafar peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b:

- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um sjálfsnæmissjúkdóma.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðsjúkdómar og miðtaugakerfið (CNS):

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá sumum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með ribavírín og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega á 6 mánaða eftirfylgnitímabilinu. Hjá börnum og unglingum sem fengu samsetta meðferð með ribavírín og interferon alfa-2b var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4 % á móti 1 %) meðan á meðferð stóð og á 6 mánaða eftirfylgnitímabilinu. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur áhrif á miðtaugakerfið hafa sést af völdum alfa interferona þ.m.t. árásgjörð hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum, eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæti, ringlun og breytingar á geðslagi. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram, verður meðferðarlæknir að hafa í huga mögulegan alvarleika þessara aukaverkana og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígshugsanir er mælt með að stöðva meðferð með Ribavírín og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b og að fylgst verði með sjúklingi og gripið til aðgerða ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með geðræn vandamál eða sögu um slíkt: Ef meðferð með Ribavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun fyrir geðræna vandamálið. Ekki er mælt með notkun Ribavírín og interferons alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem ofnota/misnota vímuefni:

HCV sýktir sjúklingar sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.) eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt er að þeir séu háðir öðrum vímuefnum. Ef svo er þarf að taka á því og meðhöndla sjúklinginn á fullnægjandi hátt áður en meðferð með alfa interferoni er hafin. Íhuga skal að beita þverfaglegri meðferð t.d. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanna eða sérfræðinga í fíkniefnameðferð til að meta ástand sjúklings, meðhöndla og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Í samsettri interferon (hefðbundið og pegýlerað)/ríbavírinn meðferð í allt að 48 vikur var þvingdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtíma niðurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna interferon/ríbavírinn meðferð hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21 % barna þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem óvíst er hvort gangi til baka.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskeiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Samkvæmt niðurstöðum úr klínískum rannsóknum er einlyfjameðferð með ríbavírinn ekki áhrifarík og skal því ekki nota Ríbavírinn eitt sér. Öryggi og virkni þessarar samsetningar hefur eingöngu verið ákvörðuð með því að nota ríbavírinn ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b stungulyf, lausn.

Sýni úr lifur var tekið úr öllum sjúklingum í völdum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C áður en rannsókn hófst, en í sumum tilfellum (það er að segja hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 3) er meðferð möguleg án vefjafræðilegrar staðfestingar. Fara skal eftir nügildandi leiðbeiningum um það hvort nauðsynlegt er að taka sýni úr lifur áður en meðferð hefst.

Blóðlýsa: Í klínískum rannsóknum lækkaði magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglinga sem meðhöndluð voru með ríbavírinn 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 meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglinga með sögu um hjartasjúkdóm.

Brátt ofnæmi: Ef til bráðaofnæmisviðbragða kemur (t.d. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva meðferð með Ríbavírinn strax og grípa til viðeigandi lyfjameðferðar. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó sjúklingur fái tímabundin útbrot.

Áhrif á augu: Ríbavírinn er notað í samsettri meðferð með alfa interferoni. Í samsettri meðferð með alfa interferoni hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá sjónukvilla þ.m.t. blæðingu í sjónu, vilsu í sjónhimnu, doppubjúg (papilloedema), sjóntaugarkvilla og slagæða- eða bláæðastíflu í sjónhimnu sem getur leitt til sjónmissis. Í upphafi meðferðar eiga allir sjúklingar að gangast undir augnskoðun. Þeir sjúklingar sem finna fyrir sjónskerðingu eða sjónmissi verða tafarlaust að gangast undir alhliða augnskoðun. Sjúklingar sem eru með augnsjúkdóma fyrir (t.d. sjónukvilla vegna sykursýki eða háþrýstings) eiga að fara reglulega í augnskoðun meðan á samsettri meðferð með alfa interferoni

stendur. Samsetta meðferð með alfa interferoni skal stöðva hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar fara versnandi.

Starfsemi lifrar: Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum sem sýna marktæka truflun á lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur. Stöðva verður meðferð hjá sjúklingum með brenglun á þeim storkuprófum sem getur verið merki um vanstarfsemi lifrar.

Möguleiki á versnun ónæmisbælingar: Tilkynnt var um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu í rannsóknargögnum, sem komu fram á innan við 3 til 7 vikum eftir lyfjagjöf með peginterferoni og ríbavírini samhliða azatíopríni. Eiturverkanir á merg voru afturkræfar innan 4 til 6 vikna þegar HCV andveirumeðferð og samhliða notkun azatíopríns var hætt og komu ekki fram á ný þegar önnur hvor meðferðin var hafin á ný (sjá kafla 4.5).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum:

U.þ.b 12 til 21 % af börnum sem fengu ríbavírinn og interferon alfa-2b (pegýlerað og ópegýlerað) juku framleiðslu á skjaldkirtilsstyrhormóninu (TSH). Önnur u.þ.b. 4 % sýndu tímabundna minnkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með interferon alfa-2b hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við afbrigðilega starfsemi skjaldkirtils skal meðhöndla hann á viðeigandi hátt. Hefja má meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu og ópegýleruðu) ef hægt er að halda TSH innan eðlilegra marka meðan lyfið er tekið. Vart hefur orðið við vanstarfsemi skjaldkirtils meðan á meðferð með ríbavírinn og interferon alfa-2b og meðferð með ríbavírinn og interferon alfa-2b stendur yfir. Ef vart verður við afbrigðilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi meðferð. Börn og unglinga skal skoða á 3 mánaða fresti með tilliti til vanstarfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

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 bakritahemli (NRTI) (sérstaklega ddI og d4T) samtímis meðferð með interferon alfa-2b/ríbavírinn. Hjá þýðinu sem er HIV-jákvætt og er meðhöndlað með NRTI skulu læknar fylgjast vel með einkennum um eitúráhrif í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu þegar ríbavírinn er gefið. Sérstaklega er ekki mælt með:

- samtímis gjöf Ribavirin BioPartners og didanósíns vegna hættu á eitúráhrifum í hvatberum (sjá kafla 4.5).
- samtímis gjöf Ribavirin BioPartners og stavúðins til að takmarka hættu á skörun á eitúráhrifum í hvatberum.

Lifrabíllun 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 í HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) meðferð geta verið í aukinni hættu á lifrabíllun og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírinn getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi. Aðrir grunnþættir hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabíllun eru meðferð með didanósíni og hækkað blírúbín í sermi.

Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andretróveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu þurfa að vera undir nánú eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh skala meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm sem þróast í lifrabíllun 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 HAART 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 náið með blóðgildum þessa sjúklingahóps (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Rannsóknaniðurstöður“ 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.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) þeirra andretróveirulyfja 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 eiturveikana þeirra við Ribavirin BioPartners og peginterferon alfa-2b.

Tann- og tannholdssjúkdómar: Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkoma sem geta valdið tannlosi hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með ribavírinn og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Að auki getur munnpurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með ribavírinn og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fyrir hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram, skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Mælingar: Stöðluð blóðpróf (blóðhagur [CBC], deilitalning, blóðflagnatalning, elektrólýtar, kreatínín, lifrarpróf, þvagsýra) 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)
- Blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Daufkyrningar $\geq 1.500/\text{mm}^3$

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).

Konur á barneignaaldri: Konur verða að fara reglulega í þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að henni lýkur. Kvenkyns makar karlkyns sjúklinga verða að fara reglulega í þungunarpróf meðan á meðferð stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.6).

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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 ribavírins. Ribavírinn hefur ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím. Engar vísbendingar hafa komið fram í eitrunarrannsóknum um að ribavírinn hafi hvetjandi áhrif á lifrarendím. Þess vegna er mjög lítill möguleiki á milliverkunum sem byggjast á P450 ensímum.

Ribavírinn kann að trufla umbrot azatíopríns með hamlandi áhrifum á ínósín mónófosfat dehydógenasa og veldur þannig hugsanlega uppsöfnun 6-metýltíóínósín mónófosfats (6-MTIMP), sem hefur verið sett í samhengi við eiturveikanir á merg hjá sjúklingum sem fá meðferð með azatíopríni. Forðast skal notkun pegýleraðra alfa interferona og ribavírins samhliða azatíopríni. Í stökum tilvikum þar sem ávinningurinn af því að gefa ribavírinn samhliða azatíopríni vegur þyngra en hugsanleg áhætta er mælt með vandlegu blóðfræðilegu eftirliti við samhliða notkun azatíopríns til þess að bera kennsl á merki um eiturveikanir á merg og þá skal stöðva meðferð með þessum lyfjum (sjá kafla 4.4).

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

Interferon alfa-2b: Í fjölskammta lyfjahvarfarannsókn komu engar milliverkanir fram milli ribavírins

og peginterferons alfa-2b eða interferons alfa-2b.

Sýrubindandi lyf: Aðgengi ríbavírins 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfi sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC₀₋₁₂ 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. dídanósín og abacavir). Samhliða gjöf Ribavirin BioPartners og dídanósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eituráhrif 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 zídovúdín er notað sem hluti meðferðar við HIV sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírins 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 ríbavírins) eftir að ríbavírinn meðferð lýkur vegna hins langa helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

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

Misvísandi niðurstöður koma fram í gögnum um samhliða lyfjagjöf abakavírs og ríbavírins. Sum gögn gefa til kynna að sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV/HCV og fá andretróveirumeðferð sem inniheldur abakavír kunni að sýna minni svörunartíðni gagnvart meðferð með pegýleruðu interferoni/ríbavírinni. Gæta skal varúðar þegar bæði lyfin eru gefin samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki á að nota Ribavirin BioPartners á meðgöngu.

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 erfðaefni: Ríbavírinn veldur eituráhrifum á erfðaefni (sjá kafla 5.3).

Kvenkyns sjúklingar: Þungaðar konur mega ekki nota Ribavirin (sjá kafla 4.3 og 5.3). Konur sem eru á ríbavírinn meðferð verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja Ribavirin meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir sem hefur verið tekið rétt áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaaldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að henni lýkur; gangast skal 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.

Konur karlkyns sjúklinga: Mjög mikilvægt er að koma í veg fyrir að kona karlskyns sjúklings sem tekur ríbavírinn verði þunguð (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ribavirin 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 erfðaefni fósturvísa/fóstur í mönnum. Þótt aukin hættu á vansköpunum hafi hvorki komið

fram í upplýsingum um 300 þunganir sem fylgt var í framvirkri rannsókn þar sem feðurnir tóku ríbavírinn samanborið við almennt þýði, né heldur nein sérstök tegund vansköpunar, skal ráðleggja annað hvortkörnum í sjúklingahóp eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaaldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ribavirin stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur. Körnum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til að minnka líkurnar á að ríbavírinn berist í konuna.

Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort ríbavírinn skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana á brjóstmylklinga, verður að hætta brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ribavirin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla; en þegar peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b er notað 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

Fullorðnir sjúklingar:

Öryggi ríbavírins er metið 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 ríbavírinn 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.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 4** 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 ríbavírini), er einnig talinn upp til upplýsinga í **töflu 4**. Sjá einnig samantektir á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b vegna aukaverkana sem hugsanlega má rekja til einlyfjameðferðar með interferonum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanir 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 4 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eftir notkun Ribavirin ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokkbólga
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. blóðsýking), sveppasýking, influensa, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, bólga í miðeyra, nefslímubólga, þvagfærasýking
Sjaldgæfar:	Sýking á stungustað, sýking í neðri öndunarvegi
Mjög sjaldgæfar:	Lungnabólga*
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, dauðkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarbólóleysi* (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, 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, vessaþurrð, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þríglýseríða 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, grátur
Sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir, felmturskast, ofskynjanir
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf*
Koma örsjaldan fyrir:	Sjálfsvíg*
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar*, oflæti*, reyting á 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, svefnþrunging, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Flog (krampar)*,
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablóðfall*, blóðþurrð í heilaæðum*, 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:	Öndunarfærakvillar, blóðnasir, þrengsli í öndunarvegi, þrengsli í ennisholum, , nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki, þurr hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Lungnaíferð*, 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, tannkvillar
Lifur og gall	
Algengar:	Lifrarstækkun, gula, aukið bilfrúðin 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, dröfnuðrúðubrot, roðakennd útbrot, nætursviti, ofsviti, húðbólga, þrymlabólur, graftarkýli, roðapöt, 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 þvaggfæri	
Algengar:	Tíð þvagli, 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:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þróttleysi, erting
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, bjúgur í útlimum, lasleiki, verkur á stungustað, óeðlileg líðan, þorsti
Sjaldgæfar:	Andlitsbjúgur

Mjög sjaldgæfar:	Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Algengar:	Hjartamurr

* Þar sem ríbavírinn er alltaf gefið ásamt alfa interferon lyfjum 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 á ríbavírinni í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu eða ópegýleruðu).

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

Flest tilfelli blóðleysis, dauðfyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (WHO gráða 1 eða 2). Það voru nokkur tilfelli alvarlegrar dauðfyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ríbavírinn 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 hvítakornaskort í 7 % tilfella.

Hækkun þvagsýru og óbeinna bilirúbíngilda í tengslum við blóðlýsu sást í klínískum rannsóknum hjá nokkrum sjúklingum á ríbavírinn 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 fitukyrkingur (13 %), fækkun CD4 eítílfrumna (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 %).

Eiturverkanir á hvatbera:

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

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir:

Þótt eiturverkanir á blóð eins og dauðfyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftast 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). Oftast 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 dauðfyrninga 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 $< 200/\mu\text{l}$ (sjá kafla 4.4).

Vísað er í samantekt á eiginleikum (SPC) þeirra andretróveirulyfja 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 peginterferon alfa-2b.

Börn og unglingar:

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. Almennu 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 vaxtarskerðing sem óvíst er að gangi til baka (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtarskerðing 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 vaxtarskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Við bráðabirgðaniðurstöður langtíma eftirfylgnihluta rannsóknarinnar var > 15 hundraðshlutamarks-lækkun hæðar hjá 22 % (16/74) barnanna og þar af var > 30 hundraðshlutamarks-lækkun hjá 3 (3 %) börnum þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 1 ári. Einkum var lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, við lok langtíma eftirfylgni í 1 ár, áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Í þessari rannsókn 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 eru 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 ríbavírinn hjá 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6 % í meðferð vegna aukaverkana. Almennu voru aukaverkanir hjá takmörkuðu þýði barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að börn sýni hægari vöxt eins og minni hæðarþróentu (meðalþróentulækkun á vaxtarhraða um 9 hundraðshlutamörk) og þyngdarþróentu (meðaltalsþróentulækkun 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 langtíma eftirfyllgnirannsóknar (allt að 5 ár). Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með interferon alfa-2b og ríbavírinn sást vaxtarskerðing sem óvíst er að gangi til baka. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtíma eftirfylgni 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, geðsveiflum og svefnhöfga) (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.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 5** byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með ríbavírinn 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með ríbavírinn ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, kokbólga af völdum streptókokka, miðeyrnabólga, skútabólga, tannigerð, influensa, herpes sýking í munni, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, 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, dauðkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar	
Mjög algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils
Algengar:	Ofþvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
Algengar:	Hækkaðir þrýglyseríðar 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	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefndrungi, truflun á athygli, lítill svefngæði
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, svefnhöfði, skynhreyfiofþvirkni
Augu	
Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Sjaldgæfar:	Blæðing frá táru, kláði í auga, glærubólga, þokusýn, ljósfælni
Eyru og vöndurhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hraðtaktur, hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Fölvi, húðroði
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Öndunarferi, 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:	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar,, uppköst, niðurgangur, ógleði
Algengar:	Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindisbakflæði, endaþarmskvilli, 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, roðapöt, mar
Sjaldgæfar:	Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, hreistrun
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi
Algengar:	Verkir í útlimum, verkur í baki, vöðvakreppa
Nýru og þvagfæri	
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:	<u>Konur:</u> tíðaprautir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, roði á stungustað, verkur á stungustað, þreyta, kuldaþrollur, hiti, influénsulík veikindi, slen, lasleiki, erting
Algengar:	Brjóstverkur, bjúgur, verkur, kláði á stungustað, útbrot á stungustað, þurrkur á stungustað, kuldatilfinning
Sjaldgæfar:	Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti, hersli á stungustað
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 skjaldkirtilsmótefnaeininga
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, dauðkyrninga 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.

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum á ríbavírín ásamt peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b var hámarks ofskömmun sem tilkynnt var 10 g af ríbavírín (50 x 200 mg) og 39 milljón alþjóðlegar einingar af interferon alfa-2b (13 inndælingar undir húð, hver 3 milljón alþjóðlegar einingar) tekið á einum degi

af sjúklingi sem var í sjálfsvígshugleiðingum. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmtnar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf með beina verkun á veirur, nukleósíðar og nukleótíðar (að undanskildum bakritahemlum), ATC flokkur: J05AB04.

Ríbavírinn, sem er samtengd nukleósíð hliðstæða, verkar *in vitro* á sumar RNA og DNA veirur. Verkunarmáti ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b gegn HCV, er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á ríbavírinn til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinna lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að ríbavírinn einlyfjameðferð hvorki fækkaði lifrabólgu veirum (HCV-RNA) né bætti útlit lifrarvefs, eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Klínískar rannsóknir á ríbavírinn hjá fullorðnum

Notkun ríbavírins í samsettri meðferð með interferon alfa-2b, var metin í fjölda klínískra rannsókna. Hæfi 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 interferon alfa meðferð áður

Í þremur rannsóknum var notkun interferons athuguð hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með interferoni áður, tvær með ríbavírinn + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og ein með ríbavírinn + 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 eftirfylgninnar með því að bæta ríbavírinn 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.

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:

- Ríbavírinn (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrokg/kg/viku) ($n = 511$).
- Ríbavírinn (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrokg/kg/viku í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 míkrokg/kg/viku í 11 mánuði) ($n = 514$).
- Ríbavírinn (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 míkrokg/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 ríbavírins sem gefinn var ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum sem fengu $> 10,6$ mg/kg af ríbavírinn (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 af ríbavírinn (tafla 6), og svarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu $> 13,2$ mg/kg af ríbavírinn var enn herra.

Tafla 6 Viðvarandi svarhlutfall með Ribavirin + peginterferon alfa-2b
--

(út frá ríbavírinn skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni)				
HCV arfgerð	Ríbavírinn 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./ml	Allir	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Arfgerð 1 > 600.000 a.e./ml	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.)

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 7**. 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 ríbavírinn (800 mg/dag) ásamt peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) eða ríbavírinn (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 ríbavírinn (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) ásamt peginterferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamspýngd) eða ríbavírinn (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) 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 (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 7 Viðvarandi veirusvörun flokkað eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með ríbavírinn peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu						
Rannsókn 1 ¹				Rannsókn 2 ²		
	Ríbavírinn (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku)	Ríbavírinn (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku)	p gildi ^a	Ríbavírinn (800--1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku)	Ríbavírinn (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 af peginterferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku af 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.

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

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

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 þriðjung 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.

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

Í tveimur rannsóknum var athuguð notkun ribavírins og interferons 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 ribavírinn og 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 veirumagni, HCV arfgerð og vefjafræðilegri stigun.

Upplýsingar um virkni til lengri tíma - Fullorðnir

Í tveimur stórum langtíma eftirfylgnirannsóknum var 1.071 sjúklingur sem hafði fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírins) og 567 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ribavírins). 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.

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 ribavírins) og 99 % með 95 % öryggisbili [98 %-100 %] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ribavírins).

Varanleg veirusvörun eftir meðferð á langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án ribavírins) 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).

Klínískar rannsóknir á Ribavírinn hjá börnum og unglingum

Ribavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglingar 3 til 16 ára með tempraða, langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV-RNA (mælt á miðlægri rannsóknarstofu með RT-PCR prófi byggt á rannsókn) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu ribavírinn 15 mg/kg á dag auk interferons alfa-2b 3 m.a.e./m² þrisvar í viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls 118 sjúklingar tóku þátt: 57 % drengir, 80 % hvítir, 78 % af arfgerð 1 og 64 % ≤ 12 ára. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga eða í meðallagi alvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum var hlutfall varanlegrar veirusvörunar hjá börnum og unglingum var svipað því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins

og vegna möguleika á aukaverkunum er þarft að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samhliða notkun ríbavírins og interferons alfa-2b hjá þessu þýði (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8)

Tafla 8 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m² þrisvar 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– Börn og unglingar

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 langtíma eftirfylgnitímabil, 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 ópegyluðu 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

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 skilst út 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_{tr} eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírini. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Það hefur sýnt sig að lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini 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.

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.

Ríbavírinn hefur tvenns konar umbrotsferli: 1) afturkræft fosfórúnarefnaferli, 2) niðurbrots efnaferli sem felur í sér deribosýlingu og amíð vatnsrof til að mynda triazol carboxysýrhuvarfefni. Ríbavírinn og umbrotefni þess triazol carboxamid og triazol carboxyl sýra skiljast út um nýru.

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 blóðvökvastyrk 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. Þétni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þétni þess í sermi. Hinsvegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþétni ríbavírins í plasma.

Áhrif fæðu: Aðgengi eins skammts af ríbavírinni til inntöku hækkaði með samtímis gjöf fituríkrar fæðu (AUC_{12h} og C_{max} hækkaði hvort tveggja um 70 %). Það er hugsanlegt að hækkun 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 fyrirmæli um að taka ríbavírinn með fæðu til að ná hámarksstyrk ríbavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi: Lyfjahvörf eins skammts af ríbavírinni breyttist (hækkað AUC_{12h} og C_{max}) hjá sjúklingum með nýrnabilun miðað við viðmiðunar einstaklinga (kreatínín úthreinsun > 90 ml/mínútu). Þetta virðist vera vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ríbavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi: Lyfjahvörf eins skammts af ríbavírinni 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 blóðstyrksgilda úr fjórum klínískum rannsóknum. Útskilnaðarlíkan sem fékkst sýndi að líkamspyngd, 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 líkamspyngd 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 frávíks.

Börn og unglingar:

Ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahvörf ríbavírinn 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 9**. Lyfjahvörf ríbavírinn og interferons alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 9 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta interferon alfa-2b og Ribavirin taflna fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
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 Ribavirin; 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 líkamspýngd, 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 ríbavírinni 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 rannsóknum á músum til að kanna hvort Ribavirin 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 lækisfræðileg 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 það engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka efniinu 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

Innihald filmuhúðaðrar töflu:
Örkristallaður sellúlósi
Póvidon K 25

Krospóvidon
Kísilkvoða
Magnesíum sterat
Húð:
Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ribavirin BioPartners filmuhúðuðum töflum er pakkað í þynnupakkningar úr pólývínýl klóríð (PCV)/pólývínýidenklóríð (PVdC) og álþynnu.

Pakkningar með 84, 112, 140 og 168 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/626/001	84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/626/002	112 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/626/003	140 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/626/004	168 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. apríl 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

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

Medicinal product no longer authorised

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Þýskaland

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 5 frá 27. apríl 2009, sem er í kafla 1.8.2 í markaðsleyfisumsókninni, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við. Umsóknin er byggð á viðmiðunarlyfi og engin vafatriði hafa komið fram varðandi öryggi þess sem kalla á frekari lágmörkun áhættu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)

Leggja skal Samantektir um öryggi lyfsins fram samkvæmt áætlun um framlagningu Samantekta um öryggi lyfs fyrir viðmiðunarlyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Ribavirin BioPartners 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK(T) EFNI

Hver Ribavirin BioPartners tafla inniheldur 200 mg af ríbavírini

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur

112 filmuhúðaðar töflur

140 filmuhúðaðar töflur

168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/626/001 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/626/002 (112 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/626/003 (140 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/626/004 (168 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ribavirin BioPartners

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Biopartners GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Ribavirin BioPartners 200 mg filmuhúðaðar töflur ríbavírín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings 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 lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Ribavirin BioPartners og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Ribavirin BioPartners
3. Hvernig taka á Ribavirin BioPartners
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ribavirin BioPartners
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM RIBAVIRIN BIOPARTNERS OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Ribavirin BioPartners inniheldur virka innihaldsefnið ríbavírín. Ribavirin BioPartners stöðvar fjölgun margra veirutegunda, m.a. lifrabólgu C veiru. Ribavirin BioPartners á ekki að nota án interferons alfa-2b, þ.e. Ribavirin BioPartners má ekki nota eitt sér.

Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð:

Ribavirin BioPartners ásamt interferon alfa-2b er notað til meðferðar á sjúklingum 3 ára og eldri sem eru með langvinna lifrabólgu C sýkingu (HCV), aðra en afgerð 1. Mixtúra er fánleg handa börnum og unglingum sem eru léttari en 47 kg.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð:

Samsett meðferð með Ribavirin BioPartners ásamt interferon alfa-2b til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem áður hafa svarað meðferð með alfainterferoni einu sér en sjúkdómurinn hefur tekið sig upp að nýju. Ekki liggja fyrir upplýsingar öryggi og verkun ríbavírín notkunar ásamt öðrum formum interferons (þ.e. ekki alfa-2b).

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ekki er ráðlagt að nota Ribavirin BioPartners hjá sjúklingum yngri en 3 ára.

Ekki má taka Ribavirin BioPartners

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið sem þú hefur umsjá með **skaltu ekki taka** Ribavirin BioPartners og **segðu læknum frá því** ef þú:

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavíríni eða einhverju öðru innihaldsefni Ribavirin BioPartners (sjá kafla 6, „Aðrar upplýsingar“).
- ert **þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“).
- hefur alvarlega kvilla sem gera þig mjög veikburða, svo sem alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ert með barn á brjósti.
- hefur áður fengið alvarlegan hjartasjúkdóm eða verið með hjartasjúkdóm síðastliðna 6 mánuði.
- átt við alvarlegan **lifrarkvilla** að stríða, annan en langvinna lifrabólgu C.
- ert með einhverja **blóðkvilla**, eins og blóðleysi (fá rauð blóðkorn), meðfætt dvergkornablóðleysi og sigðkornablóðleysi.

- ert með sjálfsnæmis lifrabílan eða einhver vandamál með **ónæmiskerfið** eða ert á lyfjum er bæla ónæmiskerfið. (sem ver þig gegn sýkingum og sumum sjúkdómum).

Börn og unglingar eiga ekki að fá samsetta meðferð með Ribavirin BioPartners og alfa interferoni ef þeir eru með eða saga er um alvarleg tauga- eða geðræn vandamál, eins og alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða hefur gert tilraun til sjálfsvígs.

Láttu lækinn vita ef þú hefur þegar fengið einhvern annan alvarlegan sjúkdóm.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðli fyrir interferon alfa-2b áður en samsett meðferð með Ribavirin BioPartners er hafin.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Ribavirin BioPartners

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

Börn og unglingar sem vega minna en 47 kg:

Ekki er ráðlagt að nota Ribavirin BioPartners töflur.

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

- ert fullorðinn einstaklingur sem er með eða hefur verið með alvarlegar **tauga- eða geðraskanir**, ringlun, meðvitundarleysi eða haft **sjálfsvígshugsanir** eða gert **tilraun til sjálfsvígs** eða hefur áður **misnotað vímuefni** (t.d. áfengi eða lyf).
- hefur einhvern tímann verið með **þunglyndi** eða færð þunglyndiseinkenni (t.d. finnur fyrir dapurleika, hryggð o.s.frv.) meðan á meðferð með Ribavirin stendur.
- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** eða ert með hjartasjúkdóm.
- ert eldri en 65 ára eða ert með **nýrnakvilla**.
- ert með eða hefur verið með **alvarlegan sjúkdóm**.
- ert með **skjaldkirtilskvilla**.

Í samsettri meðferð með Ribavirin ásamt alfa interferoni hafur verið greint frá **tann- og tannholdssjúkóma**, sem geta valdið tannlosi. Að auki hefur verið greint frá **munþurrki** sem getur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með ribavirin og alfa interferoni. Tennurnar á að bursta vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta **uppköst** komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef það gerist verður að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Í samsettri meðferð með Ribavirin BioPartners ásamt alfa interferoni geta komið fram **augnvandamál** eða sjónmissir í sjaldgæfum tilfellum. Ef þú færð ribavirin í samsettri meðferð með alfa interferoni áttu að fara í augnskoðun við upphaf meðferðar. Þeir sjúklingar sem kvarta um skerta sjón eða sjónmissi verða tafarlaust að gangast undir alhliða augnskoðun.

Sjúklingar sem eru með augnsjúkdóma fyrir (t.d. sjónukvilla vegna sykursýki eða háþrýstings) eiga að fara reglulega í augnskoðun meðan á samsettri meðferð með ribavirini og alfa interferoni stendur.

Samsetta meðferð með ribavirini og alfa interferoni skal stöðva hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar fara versnandi.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Gæta skal sérstakrar varúðar“ í fylgiseðli með interferon alfa-2b áður en samsett meðferð er hafin.

Taka annarra lyfja

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- takið eða hafið nýlega tekið önnur lyf, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.
- fáíð azatíoprín ásamt ribavirini og pegýleruðum alfa interferónum og kunnið því að eiga hættu á að fá alvarlegar blóðraskanir.

- ert sýktur bæði með **HIV veiru** (HIV jákvæður, AIDS) og **lifrarbólgu C veiru** (HCV) og ert á meðferð með lyfjum við HIV [núkleósíða bakritahemli (**NRTI**) og öflugri andretrovírameðferð (**HAART**: highly active anti retroviral therapy)]:
 - Notkun Ribavirin BioPartners í samsettri meðferð með alfa interferoni og lyfjum gegn HIV veiru getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og óeðlilegri blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna sem bera súrefni, ákveðinna hvítu blóðkorna sem berjast gegn sýkingum og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur).
 - Með **zídovúdini** eða **stavudíni**, er ekki víst hvort Ribavirin BioPartners muni breyta verkunarhætti þeirra. Þess vegna verða reglulega teknar blóðprufur til að vera viss um að eyðniveirusýkingin versni ekki. Ef það gerist mun læknirinn ákveða hvort breyta þurfi Ribavirin BioPartners meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá **zídovúðin** og **ribavírinn** ásamt **alfa interferoni** verið í aukinni hættu á að þróa með sér blóðleysi (lága tölu rauðra blóðkorna). Því er notkun zídovúðins og ribavírins í samsettri meðferð með alfa interferoni ekki ráðlögð.
 - Vegna hættu á hækkun mjólkursýru í blóði (uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum) og brisbólgu er notkun **ribavírins og didanosíns** ekki ráðlögð og forðast skal notkun **ribavírins og stavudíns**.
 - Sjúklingar sem eru samtímis sýktir með langt gengnum lifrarsjúkdómi og fá HAART meðferð geta verið í aukinn hættu á að lifrarstarfsemi versni. Viðbótar meðferð með alfa interferon einu sér eða ásamt ribavírinni getur aukið hættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Taka annarra lyfja“ í fylgiseðli með interferon alfa-2b áður en samsett meðferð er hafin.

Ef Ribavirin BioPartners er tekið með mat eða drykk

Ribavirin BioPartners verður að taka inn með fæðu.

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert **þunguð** máttu ekki taka Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners getur stórskaðað fóstur.

Bæði kvenkyns og karlskyns sjúklingar verða að gæta **ýtrustu varúðar** í kynlífi ef einhver möguleiki er á þungun:

- **Stúlka** eða **kona** á barneignaaldri:
Þungunarpróf verður að vera neikvætt áður en meðferð hefst, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.
- **Karlmenn:**
- Ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú **notir smokka**. Það minnkar líkur á að ribavírinn komist inn í líkama konunnar.
- Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ribavirin BioPartners stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn (sjá kaflann „Ekki má taka Ribavirin BioPartners“).

Ef þú ert kona **með barn á brjósti** máttu ekki nota Ribavirin BioPartners. Stöðva verður brjóstagjöf áður en meðferð með Ribavirin BioPartners hefst.

Akstur og notkun véla

Ribavirin BioPartners hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla; en aftur á móti getur interferon alfa-2b 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.

3. HVERNIG TAKA Á RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Almennar upplýsingar um töku Ribavirin BioPartners:

Ef barnið sem þú hefur umsjón með er **yngra en 3 ára** skaltu ekki gefa því lyfið.

Takið Ribavirin BioPartners lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um 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 lækurinn hefur mælt fyrir um. Lækurinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamsþyngdar þinnar eða barnsins þíns.

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

- Blóðrannsóknir eru gerðar reglulega til að lækurinn geti fylgst með virkni lyfsins.
- Það fer eftir niðurstöðum þessara rannsókna hvort lækurinn þarf að breyta/aðlaga fjölda taflna sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með tekur, ávísi annarri þakkingastærð af Ribavirin BioPartners og/eða breyti meðferðarlengd.
- Ef þú ert með eða færð alvarlega nýrna- eða lifrarkvilla, verður að stöðva meðferðina.

Venjulegur skammtur miðað við þyngd sjúklings kemur fram í töflunni fyrir neðan:

1. Finnið línuna sem sýnir þyngd fullorðins einstaklings eða barns/unglings.
Athugið: Ef barnið er yngra en 3 ára skaltu ekki gefa lyfið.
2. Fylgið sömu línu til að sjá hversu margar töflur eigi að taka.
Athugið: Ef lækurinn ákveður annan skammt en er í töflunni hér fyrir neðan skaltu fylgja leiðbeiningum læknisins.
3. Ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi skammtinn skaltu spyrja lækinn.

Ribavirin BioPartners filmhúðaðar töflur til inntöku – skammtur miðaður við líkamsþyngd		
Ef þyngd fullorðins einstaklings er (kg)	Venjulegur skammtur Ribavirin BioPartners daglega	Fjöldi 200 mg taflna
< 65	800 mg	2 töflur að morgni og 2 töflur að kvöldi
65 – 80	1.000 mg	2 töflur að morgni og 3 töflur að kvöldi
81 - 105	1.200 mg	3 töflur að morgni og 3 töflur að kvöldi
> 105	1.400 mg	3 töflur að morgni og 4 töflur að kvöldi
Ef þyngd barns/unglings er (kg)	Venjulegur skammtur Ribavirin BioPartners daglega	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 skammt handa fullorðnum og viðeigandi fjölda af filmhúðuðum töflum	

Takið ávísaðan skammt inn með vatni og meðan á máltíð stendur. Tyggið ekki filmhúðuðu töflurnar. Ribavirin mixtura er áánleg fyrir börn eða unglinga sem ekki geta gleypt filmhúðaða töflu.

Athugið: Ribavirin BioPartners er eingöngu notað ásamt interferon alfa-2b við lifrabólgu C veiru sýkingu. Til að fá sem fullkomnastar upplýsingar lesið þá kaflann „Hvernig á að nota“ í fylgiseðli fyrir interferon alfa-2b.

Interferon lyf í samsettri meðferð með Ribavirin BioPartners getur valdið óvenjulegri þreytu; ef þú sprautar þig sjálf/sjálfur, eða lyfið er gefið barni, gerðu það þá rétt fyrir svefn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Ribavirin BioPartners

Ef þú gefur þér lyfið sjálfur eða hefur umsjón með barni sem tekur Ribavirin BioPartners ásamt interferoni alfa-2b skaltu taka/gefa skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er á sama degi. Ef sá dagur er liðinn, skal leita ráða hjá lækni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Lesið kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“ í fylgiseðli með interferon alfa-2b.

Eins og við á um öll lyf getur Ribavirin BioPartners ásamt alfa interferon lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt ráðfæra þig við lækinn ef einhver af eftirfarandi aukaverkunum kemur fram meðan á meðferð með Ribavirin BioPartners og interferon alfa-2b stendur:

Geðsjúkdómar og miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir taka ríbavírinn í samsettri meðferð með interferoni og stundum hefur fólk verið með hugsanir um að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugleiðingar eða árásargjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi eða ert með sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Hugsanlega viltu fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá ríbavírinn og interferoni alfa. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með ríbavírinn og interferoni alfa-2b, uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 1-5 árum eftir að meðferð lauk.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef einhver af eftirfarandi aukaverkunum kemur fram við meðferð með Ribavirin BioPartners ásamt lyfi sem inniheldur alfa interferon:

- brjóstverkur eða viðvarandi 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 þvaglát,
- alvarlegar blóðnasir,
- hiti eða kuldahrollur nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, ,
- erfiðleikar með sjón og heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem fram koma hér á eftir er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1-10 notendum af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1-10 notendum af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1-10 notendum af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 notanda af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við samsetta meðferð með ríbavírini og alfa interferon lyfjum **hjá fullorðnum**:

Mjög algengar aukaverkanir:

- 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, kuldahrollur, veirusýking, uppköst, þróttleysi,
- lysterleysi, þyngdartap, kviðverkur,
- húðþurrkur, erting, verkur eða roði á stungustað, hárlos, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

Algengar aukaverkanir:

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvíttra 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 tárbot augu, breytingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnaverkur, frunsur (herpes simplex), , breyting á bragðskyni, tap á bragðskyni, blæðingar í góm eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, þroti í góm, tannvandamál, mígreni, öndunarfarasýkingar, skútábólga, 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,
- uppbamba, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, aukin matarlyst, erting í ristli, erting í blöðruhálskirtli, gula (gul húð), lausar hægðir, verkur hægra megin í líkama í kringum rifbein, lífrarstækkun, ólga í maga, aukin tíðni þvaglata, 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, verkur á stungustað, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, bólgna eða þrútnar hendur og ökkar, aukið ljósnæmi, útbrot með upphleypum sárum, æxli (ótilgreind), óstöðugleiki við gang ofþornun.

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- ofheyrn og ofsjónir,
- hjartaáfali, kvíðakast,

- ofnæmisviðbrögð vegna lyfsins,
- brisbólga, beinverkir, sykursýki,
- vöðvamáttleysi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

- 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:

- sjálfsvíg.

Tíðni ekki þekkt:

- 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) .

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá börnum og unglingum sem taka ríbavírín og interferon alfa-2b:

Mjög algengar aukaverkanir

- 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, inflúensulík einkenni, höfuðverkur, lystarleysi eða aukin matarlyst, þyngdartap, minnkun á vaxtarhraða (bæði hæð og þyngd), verkur hægra megin í rifbeinum, kokbólga (særindi í hálsi), kuldahrollur, magaverkur, uppköst,
- húðþurrkur, hárlos, erting, verkur eða roði á stungustað, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir í útbrot.

Algengar aukaverkanir

- 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 aukinni svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartruflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur östöðugleiki, yfirlið, 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 tárvtot 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, öndunarferasýkingar, 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, erting eða kláði á stungustað, 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, bólgnir kirtlar, skjálfti, æxli (óskilgreind).

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- 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, fólvi, flögnun húðar, roði, bólga.

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

Ribavirin BioPartners í samsettri meðferð með alfa interferon lyfi getur einnig valdið:

- vanmyndunarbólðleysi, rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), (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 ríðavírinn og alfa interferon lyfjum:

- óeðlilegum hugsunum, ofheyrn og ofsjónum, breytingu á vitrænu mati, áttavillu,
- ofnæmisbjúg (þroti á höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- og öndunarerfiðleikum), heilablóðfalli, Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (sjálfsnæmisbólusjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), berkjuþrengingum og alvarlegu bráðafnæmi (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,
- bráðafnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, mari, áköfum verk í útlimum, verk í fótum eða lærum, minnkaðri hreyfigetu, stirðleika, sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af viðvarandi hita, þyngdartapi, verkjum og bólgu í liðum, sárum í húð og bólgnum kirtlum).

Ribavirin BioPartners 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 liggur niður í vinstri handlegg, verk í kjálka,
- minnkaðri meðvitund,
- doða eða máttleysi í andlitsvöðvum, minnkuðu snertiskyni,
- sjónmissi.

Ef eitthvert þessara einkenna koma fram skal sjúklingur eða aðstandandi tafarlaust hafa samband við lækinn.

Fullorðnir sjúklingar, sem eru með samhliða HCV og HIV sýkingu og fá meðferð við HIV og fá Ribavirin BioPartners og peginterferon alfa-2b til viðbótar, geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni [öflug andrétrovírameðferð (HAART: highly active anti retroviral therapy)] og aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabílun og þróun óeðlilegrar 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 HAART hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með ribavírini 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 rannsóknaniðurstöður í blóði.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Ribavirin BioPartners eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki skal nota Ribavirin BioPartners ef vart verður við breytingar á útliti taflnanna, nema að höfðu samráði við lækni eða lyfjafræðing.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Ribavirin BioPartners

Virka innihaldsefnið er ribavírinn.

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg ribavírinn.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellúlósi, krospóvidon, póvidon K25, kísilkvoða, magnesíum sterat.
- Töfluhúð: hýprómellósi, makrógól, títantvíoxíð.

Útlit Ribavirin BioPartners og pakkningastærðir

Ribavirin BioPartners er kringlött, hvít, filmhúðuð tafla, ávöl að ofan og neðan.
Ribavirin BioPartners fæst í mismunandi pakkningastærðum með 84, 112, 140 eða 168 filmhúðuðum töflum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Þýskaland
Sími: +49 (0)7121 948 7756

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

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

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

Medicinal product no longer authorised