

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ribavirin Mylan 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af ribavírini.

Hjálparefni með þekktu verkun: Hvert hart hylki inniheldur 15 mg af laktósaeinhýdrat. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur, ógagnsær hylkisbelgur með álprentuðu „riba/200“ í grænu og hvítt, ógagnsær hylkislok með álprentuðu „riba/200“ í grænu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ribavirin Mylan er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C og einungis má nota það sem þátt í samsettri meðferð með interferoni alfa-2b (fullorðnir, börn þriggja ára og eldri) og unglingar). Ekki má nota ribavírinn eitt og sér.

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

Lesið einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir interferon alfa-2b til þess að fá upplýsingar er varða ávísun þess lyfs.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

Fullorðnir sjúklingar (18 ára eða eldri): Ribavirin Mylan er ætlað til samsettrar meðferðar með interferon alfa-2b til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með allar tegundir af langvinnri lifrabólgu C, að undanskilinni arfgerð 1, sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður og eru ekki með lifrabilun, eru með hækkaðan alanín-aminótransferasa (ALT) og eru jákvæðir fyrir lifrabólgu C veiru-ribósakjarnsýru (HCV-RNA) í sermi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar á barnsaldri (börn 3 ára og eldri og unglingar): Ribavirin Mylan er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með interferon alfa-2b til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með allar tegundir af langvinnri lifrabólgu C nema arfgerð 1 sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifravantemprunar og eru jákvæðir fyrir HCV-RNA í sermi. Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára getur samsett meðferð valdið vaxtarskerðingu sem getur verið varanleg hjá sumum sjúklingum. Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar þar sem fyrri meðferð hefur brugðist

Fullorðnir sjúklingar: Ribavirin Mylan, 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.

Ribavirin Mylan skal nota í samsettri meðferð með interferóni alfa-2b.

Lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir interferón alfa-2b til að fá upplýsingar er varða ávísun þess lyfs.

Skammtar

Skammtur Ribavirin Mylan fer eftir líkamspyngd sjúklings (**tafla 1**). Gefa skal ríbavírín-hylki til inntöku tvisvar á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

Fullorðnir sjúklingar: Ribavirin Mylan verður að nota í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (3 milljón alþjóðlegar einingar þrisvar í viku).

Skammtastærð hvers sjúklings ætti að byggjast á fyrirhugaðri virkni og öryggi samsetningarinnar (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Ribavirin Mylan skammtur miðað við líkamspyngd

Líkamspyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur Ribavirin Mylan	Fjöldi 200 mg hylkja
< 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

Ríbavírín í samsettri meðferð með interferon alfa-2b:

Miðað við niðurstöður klínískra rannsókna er ráðlagt að sjúklingar fái meðferð í minnst sex mánuði. Í þeim klínísku rannsóknum þar sem sjúklingar fengu meðferð í eitt ár reyndust sjúklingar sem sýndu ekki veirusvörun eftir sex mánaða meðferð (HCV-RNA undir neðri greiningarmörkum) ólíklegir til að fá varanlega veirusvörun (HCV-RNA undir neðri greiningarmörkum sex mánuðum eftir að meðferð er hætt).

Tímalengd meðferðar – Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

- Aðrar arfgerðir en arfgerð 1: Ákvörðun um að framlengja meðferð upp í eitt ár hjá sjúklingum sem mælast neikvæðir fyrir HCV-RNA eftir sex mánaða meðferð skal byggja á öðrum forspárþáttum (t.d. aldri >40 ár, karlkyni, umtalsverðri bandvefsmyndun (bridging fibrosis)).

Tímalengd meðferðar – endurmeðferð:

Arfgerð 1: Halda skal meðferð áfram í sex mánuði til viðbótar (þ.e. samtals í eitt ár) hjá sjúklingum sem mælast neikvæðir fyrir HCV-RNA eftir sex mánaða meðferð.

- Aðrar arfgerðir en arfgerð 1: Ákvörðun um að framlengja meðferð upp í eitt ár hjá sjúklingum sem mælast neikvæðir fyrir HCV-RNA eftir sex mánaða meðferð skal byggja á öðrum forspárþáttum (t.d. aldri >40 ár, karlkyni, umtalsverðri bandvefsmyndun (bridging fibrosis)).

Börn:

Ath.: Fyrir sjúklinga sem vega <47 kg eða geta ekki gleypt hylki, fæst mixtúra, lausn með ríbavíríni sem nota skal eftir því sem við á.

Skammtar af Ribavirin Mylan fyrir börn og unglinga eru ákvarðaðir eftir líkamsþyngd þeirra og líkamsyfirborði fyrir interferón alfa-2b.

Skammtur sem gefa skal í samsettri meðferð með interferóni alfa-2b hjá börnum:

Í klínískum rannsóknum hjá þessum sjúklingahópi var 15 mg/kg/dag af ribavírini og 3 milljón alþjóðlegar einingar (m.a.e)/m² af interferóni alfa-2b gefið þrisvar sinnum í viku (**tafla 2**).

Tafla 1 Ribavirin Mylan skammtur fyrir börn miðað við líkamsþyngd þegar lyfið er notað í samsetningu með interferóni alfa-2b hjá börnum og unglingum		
Líkamsþyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur ribavírins	Fjöldi 200 mg hylkja
47 - 49	600 mg	3 hylki ^a
50 - 65	800 mg	4 hylki ^b
> 65	Sjá töflu um skammta fullorðinna (tafla 1)	

a: 1 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 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 Ribavirin Mylan og interferón 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 tafla 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 ribavírins voru minnkaðir.

Tafla 2 Leiðbeiningar um skammtabreytingar í samsettri meðferð, byggðar á rannsóknargildum			
<u>Niðurstöður mælinga</u>	Minnskið einungis dagskammtinn af Ribavirin Mylan (sjá 1. athugasemd) ef:	Minnskið einungis skammtinn af interferóni alfa-2b (sjá 2. athugasemd) ef:	Samsettri meðferð skal hætt ef tilkynnt er um gildið hér að neðan:**:
Blóðrauði	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Fullorðnir: Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm Börn: Á ekki við (sjá kafla 4.4)	≥ 2 g/dl lækun blóðrauða á 4 vikna tímabili meðan á meðferð stendur (varanleg skammtaminnkun)		< 12 g/dl 4 vikum eftir skammtaminnkun
Hvítkorn	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Daufkyrnir	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Blóðflögur	-	Fullorðnir < 50 x 10 ⁹ /l Börn < 70x 10 ⁹ /l	Fullorðnir < 25 x10 ⁹ /l Börn < 50 x10 ⁹ /l
Bilirúbín-beint	-	-	2,5 x ULN**
Bilirúbín-óbeint	> 5 mg/dl	-	Fullorðnir > 4 mg/dl Börn > 5 mg/dl (í > 4 vikur)
Kreatínín í sermi	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatínín-úthreinsun	-	-	Hættið meðferð með Ribavirin Mylan ef Kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu
Alanín aminótranferasi	-	-	2 x grunnildi og > 10 x ULN*

(ALT) eða Aspartat amínótrans-ferasi (AST)			eða 2 x grunnildis og > 10 x ULN*
--	--	--	---

* Efri mörk eðlilegs gildis.

** Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir interferon alfa-2b vegna breytinga á skömmtum eða þegar meðferð er hætt.

Athugasemd 1: Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtur Ribavirin Mylan 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 Mylan minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar Ribavirin Mylan skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg daglega, fær hann eitt 200 mg hylki að morgni og tvö 200 mg hylki að kvöldi.

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Nýrnabilun: Lyfjahvörf ribavírins 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 Ribavirin Mylan hefst. Ekki má meðhöndla sjúklinga með Ribavirin Mylan ef kreatínín úthreinsun er < 50 ml/mínútu (sjá kafla 4.3). Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með tilfinningu um blóðleysis. Hætta verður gjöf Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b og interferon alfa-2b ef kreatínín hækkar í > 2,0 mg/dl (**tafla 3**).

Lifrabílin: Engar lyfjahvarfa milliverkanir virðast vera á milli ribavírins og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Þess vegna þarf ekki að aðlaga skammt Ribavirin Mylan hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota ribavírinn hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða vöðvaðri skorpulífur (sjá kafla 4.3).

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

Börn (sjúklingar yngri en 18 ára):

Ribavirin Mylan má nota í samseturi meðferð með interferon alfa-2b fyrir börn (3 ára og eldri) og unglinga. Velja skal lyfjaform eftir því sem hentar sjúklingi (sjá kafla 4.1). Öryggi og verkun Ribavirin Mylan með þessum lyfjum eða öðru formi af interferoni (þ.e. ekki alfa-2b) hefur ekki verið metið hjá þessum sjúklingum.

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

3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðgangi (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Ekki má hefja gjöf Ribavirin Mylan fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, rétt áður en meðferð á að hefjast.
- Brjóstgjöf.
- 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 vöðvaðri skorpulífur.

- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).
- Ekki má hefja meðferð með peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með HCV/HIV sýkingu og skorpulífur ásamt Child-Pugh gildum ≥ 6 .

Börn og unglingar:

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

Vegna samtímis gjafar interferon alfa 2b:

- Sjálfsnæmislifrarbólga; eða saga um sjálfsnæmissjúkdóma.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðsjúkdómar og miðtaugakerfi (CNS):

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstillraunir hafa sést hjá sumum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með Ríbavírini 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 Ríbavírini og interferon alfa-2b, var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstillraunir 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 þessarar 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 Ríbavírini og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b og að fylgst verði með sjúklingi og falast eftir íhlutun geðlæknis ef þess gerist þörf.

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

Sjúklingar sem ofnota/missnota 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 þess 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 tilnefnaðar meðferð 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.

Börn: Vöxtur og þroski:

Í samsettri interferon (hefðbundið og pegýlerað)/Ríbavírinn meðferð í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs. Fyrirliggjandi niðurstöður langtíma meðferðar hjá börnum sem fengu samsetta meðferð með pegýleruðu interferoni/Ríbavírini benda til umtalsverðrar vaxtarskerðingar. Hjá 32% (30/94) barna var > 15 hundraðshlutamarkslækkun á hæð miðað við aldur 5 árum eftir að meðferð var lokið (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 % (n=20) barna þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

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 dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmýndun), annarra sjúkdóma sem geta komið með áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV sýking), og jafnframt báta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV arfgerð og veirumagn).
- Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskefni, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Þótt upplýsingar séu takmarkaðar var ekki búið til langtímaáhrifa á kynþroska í 5 ára áhorfs-eftirfylgnirannsóknum.

Samkvæmt niðurstöðum úr klínískum rannsóknum er einlyfja meðferð með ríbavírinni ekki áhrifarík og skal því ekki nota ríbavírinn eitt sér. Öryggi og virkni þessrar samsetningar hefur eingöngu verið ákvörðuð með því að nota ríbavírinn hylki 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 þeir hófu þátttöku í rannsókninni, en í sumum tilfellum (það er að segja sjúklingum með arfgerð 2 og 3) er meðferð möguleg án veðjafræðilegrar staðfestingar. Fara skal eftir nógildandi leiðbeiningum um það hvort nauðsynlegt er að taka sýni úr lifur áður en meðferð hefst.

Blóðlýsa: Í klínískum rannsóknum mældu magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglinga sem meðhöndluð voru með ríbavírinni 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 innviðum ríbavírins valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóms eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma Ribavirin Mylan með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískri 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, hjartaáföll 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) geta 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, ofnæmisbjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva Ribavirin Mylan meðferð 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), sjónaugarkvilla 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.

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

Sérstakt viðbótar eftirlit 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 skjaldkirtilsstýrihormóninu (TSH). Önnur u.þ.b. 4 % sýndu tímabundna lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með interferon alfa-2b hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meðhöndla hann með þögnbundinn hátt. Hefja má meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu og ópegýleruðu) ef hægt er að halda TSH innan eðlilegra marka meðan lyfið er notað. Vanstarfsemi skjaldkirtils hefur komið í ljós meðan á meðferð með ríbavírinni og interferon alfa-2b og meðferð með ríbavírinni og peginterferon alfa-2b stendur. Við óeðlilega 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 mjólkursýrublóðsýringu. Gæta skal varúðar hjá einstaklingum sem eru HIV-smitaðir og jafnframt smitaðir af HCV og fá meðferð með núkleósíð bakritahemli (NRTI) (sestaklega 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 eituráhrif í hvatberum og mjólkursýrublóðsýringu þegar ríbavírinn er gefið. Sérstaklega er ekki mælt með

- samtímis gjöf Ribavirín Mylan og didanósíns vegna hættu á eituráhrifum í hvatberum (sjá kafla 4.5).
- samtímis gjöf Ribavirín Mylan og stavúdins sem forðast skal til að takmarka hættu á skörun á eituráhrifum í hvatberum.

Lifrabíln hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV/HIV og með langt gengna skorpulifur: HIV/HCV samtímis sýktir sjúklingar með langt gengna skorpulifur sem eru í HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) meðferð geta verið í aukinni hættu á lifrabíln og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferonum einu og sér eða í samsetningu með ríbavírinni getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingum. Aðrir grunnþættir hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabíln eru meðferð með didanósíni og hækkað bílirúbin í sermi.

Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andretróveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh skala meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm sem þróast í lifrabíln 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 með náð með blóðgildum þessa sjúklingahóps (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Rannsóknaniðurstöður“ og kafla 4.8).

Aukin hætta 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 (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 varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og ríbavírins og peginterferon alfa-2b.

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

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

- Blóðrauði Fullorðnir: ≥ 12 g/dl (konur); ≥ 11 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 Ribavirin Mylan og verður því að fylgjast vel með mögulegri myndun þvagsyrugigar hjá sjúklingum með aukna áhættu.

Notkun hjá sjúklingum með sjaldgæfa arfgenga kvilla: Hvert Ribavirin Mylan hylki inniheldur 15 mg af laktósa. Sjúklingar með sjaldgæft, erfðatengt galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa- og laktósa ættu ekki að taka þetta lyf.

7.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

Ríbavírinn getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydógenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósín mónófosfati (6-MTIMP), sem

hefur verið tengt við eiturverkun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun pegýleraðs interferons alfa og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ávinningur af gjöf ríbavírins samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eituráhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

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

Interferon alfa-2b: Í fjölskammta lyfjahvarfarannsókn komu engar milliverkanir fram milli ríbavírins og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Sýrubindandi lyf: Aðgengi ríbavírins 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyf sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC₀₋₁₂ lækkaði um 14 %. Það er hugsanlegt að minnkaði aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna lengingar á flutningstíma ríbavírins í meltingarvegi eða breyttu sýrustigi. Þessi milliverkun er ekki talin vera lækisfræðilega marktæk.

Núkleósíð hliðstæður: Notkun á núkleósíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núkleósíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fósturvirknið um brotsefni púrín núkleósíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núkleósíð hliðstæður valda (t.d. dídánósín og abacavir). Samhliða gjöf Ríbavírinn Mylan og dídánósíns 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 fangaleiða 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 Ribavirin Mylan meðferð lýkur vegna hliðstæðra helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Kvenkyns sjúklingar: Þungaðar konur mega ekki nota Ribavirin Mylan (sjá kafla 4.3 og 5.3). Konur sem eru á Ribavirin Mylan meðferð verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja Ribavirin Mylan 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 Ribavirin Mylan verði þunguð (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ríbavírinn safnast fyrir í frumum líkamans og skilst mjög hægt út úr líkamanum. Ekki er vitað hvort ríbavírinn í sæði hafi hugsanleg vansköpunaráhrif eða eituráhrif á erfðaeftni fósturvísa/fóstra 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 hvort körlum í sjúklingahóp eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaaldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ribavirin Mylan stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur. Körlum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til að minnka líkurnar á að ríbavírinn berist í konuna.

Meðganga

Ekki á að nota Ribavirin Mylan á meðgöngu.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

- Frjósemi: Í dýrarannsóknum olli ríbavírinn áhrifum á sæðismyndun sem gengu til baka (sjá kafla 5.3).
- Vansköpunaráhrif: Sýnt hefur verið fram á að ríbavírinn getur valdið marktæki vansköpun og/eða dauða fósturvísu 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).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ribavirin Mylan 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:

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

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með interferon alfa-2b og ríbavírini 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. Aðveðinn 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) eru einnig taldar 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 aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eftir notkun ribavírins ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. blóðsýking), sveppasýking, influensa, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrabólga, 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, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðnir afæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi* (aplastískur anemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaofnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki*, íktsýli* (lyfjatilkominn eða versnandi)
Tíðni ekki þekkt:	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni, rauðir úlfar, æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjubrenningar, bráðafnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lyfjastarleysi
Algengar:	Blóðsykurhækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þríglyseríða 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*, breyting á vitrænu mati (mental status)
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting
Algengar:	Óminni, skert minni, yfirlið, migreni, hreyfiglöp, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfði, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Flog (krampar)*
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablóðfall*, blóðþurrð í heilaæðum*, heilakvilli*,

	fjöldaugakvilli*
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslömum, 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*, bláæðastífla 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:	Lágþrýstingur, háþrýstingur, þrýstisbólga
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Koma örsjaldan fyrir:	Útlæg blóðþurrð*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Andnauð, hósti
Algengar:	Blóðnasir, öndunarfarakvillar, þrengsli í öndunarvegi, þrengsli í ennsíðum, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, þurr hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Lunguáferð*, lungnabólga (pneumonitis)*, milliveisbjúgbólga lungna*
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Þöðurgangur, 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, uppbemba
Sjaldgæfar:	Brisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðarristilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraristilbólga*
Tíðni ekki þekkt:	Tannholdskvillar, tannvandamál, litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Lifrarstækkun, gula, aukið bilirúbín í blóði*
Koma örsjaldan fyrir:	Eituráhrif á lifur (þ.m.t. banvæn)*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Skalli, kláði, þurr húð, útbrot
Algengar:	Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, nætursviti, 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), regnbogaroðasótt*
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi

Algengar:	Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Beinverkir, vöðvamáttleysi
Mjög sjaldgæfar:	Rákvöðvalýsa*, vöðvaþroti*
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Tíð þvaglát, ofsamiga, óeðlilegt þvag
Mjög sjaldgæfar:	Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi*
Koma örsjaldan fyrir:	Nýrungaheilkenni*
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	<u>Konur:</u> tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, tíðaverkir, verkir í brjóstum, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli. <u>Karlar:</u> getuleysi, bólga í blöðruhálskirtli, rístruffani, Kynlífsröskun (ótilgreind)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þrygja, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þróttleysi, erfiðir
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, þágungu í útlimum, lasleiki, verkur á stungustað, óeðlileg liðan, þorsti
Sjaldgæfar:	Andlitsþjúgur
Mjög sjaldgæfar:	Drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Algengar:	Hjartamurr

*Þar sem ribavírinn 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 gefna er upp hér að ofan fengin úr klínískum rannsóknum með ribavírinni í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (þegyluðu eða óþegyluðu).

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

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

Hækkun þvagsýru og óþéttu bilirúbíngilda í tengslum við blóðlýsu sást í klínískum rannsóknum hjá nokkrum sjúklingum á ribavírinni ásamt peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, en gildin urðu aftur eðlileg fjórum vikum eftir meðferðarlök. 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 ribavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með öðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í rannsóknum með tíðninni > 5 %: sveppasýking í munni (14 %), áunninn fitukyrkingur (13 %), fækkun CD4 eilífruma (8 %), lystarleysi (8 %), aukinn gamma-glutamýltransferasi (9 %), bakverkur (5 %), aukinn amýlasi í blóði (6 %), aukin mjólkursýra í blóði (5 %), frumusundrandi lifrabólga (6 %), aukinn lípasi (6 %) og verkur í útlimum (6 %).

Eiturverkun í hvatberum:

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

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir:

Þótt eiturvekanir á blóð eins og daufkyrningafæð, 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 meðferðarlök 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 daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4 % (8/194) sjúklinga sem fengu ríbavírinn-hylki 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 eitilfrumna:

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

Vísað er í samantekt á eiginleikum (SPC) þeirra andretróveirulyfja sem notað eru samtímis HCV meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturvekunum hver lyfs fyrir sig og hugsanlega skörun eiturvekana þegar ríbavírinn er gefið í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b.

Börn:

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

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

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

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

Samsett meðferð með interferon alfa-2b

Í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini hjá 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6 % í meðferð vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtaskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44. hundraðshlutamark 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 eftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með interferon alfa-2b og ríbavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæð hjá sumum sjúklingum. 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 oftar um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir samanbórið 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 unglinga einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, geðsveiflur og svefnhöfði) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og geðsveiflur oftar fyrir hjá börnum og unglingum samanbórið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtun hjá 30 % sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 5** byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með ríbavírini og interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b á börnum og unglingum.

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

Tafla 5 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með ríbavírini ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Sjúklingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, kokbólga af völdum streptókokka, miðeyrabólga, 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 blöðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð

Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar	
Mjög algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils
Algengar:	Ofvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
Algengar:	Hækkaðir þríglýseríðar í blóði, þvagsýrudreyri
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki
Algengar:	Sjálfsvígshugmyndir, árásargirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartuðlanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaástyklar, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, maraðir
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefntruungi, truflun á athygli og vil svefngæði
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, svefnhöfði, skynhreyfiofnum
Augu	
Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Sjaldgæfar:	Blæðing frá tár, kláði í auga, tárubólga, þokusýn, ljósfælni
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hraðtaktur, hjartaláttarót
Æðar	
Algengar:	Fölvi, húðræði
Sjaldgæfar:	Lágþryggnir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Amnatuð höfð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, munnverkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Öngnljóð, óþægindi í nefi
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, uppköst, niðurgagur, ógleði
Algengar:	Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, 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 og vöðvum
Algengar:	Verkir í útlimum, verkur í baki, vöðvakreppa
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvaggleki, 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, kuldahrollur, hiti, inflúensulík 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 skjaldglóbúlur
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilmótefnamælinga
Áverkar og eitranir	
Algengar:	Sundurtætt húð
Sjaldgæfar:	Mar

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfjum

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

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum með ríbavírinn ásamt peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b var hámarks ofskömmtun sem tilkynnt var 10 dagar ríbavírinn (50 x 200 mg hylki) og 39 milljón alþjóðlegar einingar af interferon alfa-2b (13 innspýtingar undir húð af 3 milljón alþjóðlegum einingum) tekið á einum degi af sjúklingi sem var í sjálfsfígshugleiðingum. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmtunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfjafrið

Flokkun lyfs: Flokkun lyfs: Veirusýkingalyf með beina verkun á veirur, nukleósíðar og nukleótíðar, (að tilvísunarskildum bakritahemlum), ATC flokkur: J05A B04.

Verkunarháttur

Ríbavírinn (Ribavirin Mylan), sem er samtengd nukleósíð hliðstæða, verkar *in vitro* á sumar RNA og DNA veirur. Verkunarmáti ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b gegn HCV, er óþekktur.

Lyfhrif

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.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

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

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í þremur rannsóknum var notkun interferons athuguð hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, tvær með ríbavírini + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og ein með ríbavírini + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Í öllum tilfellum stóð meðferðin í eitt ár og eftirfylgni í sex mánuði. Marktæk aukning varð á viðvarandi svörum í lok eftirfylgninnar með því að lækka ríbavírín-hylkjum 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 ríbavírini + interferon alfa-2b er marktækt áhrifameiri en interferon alfa-2b gefið eitt og sér (væðingun í viðvarandi svörum). Samsetta meðferðin lækkaði einnig endurkomutíðni sjúkdómsins. Þetta átti við allar HCV arfgerðirnar, einkum arfgerð 1, þar sem endurkomutíðni sjúkdómsins lækkaði um 30 % miðað við interferon alfa-2b gefið eitt og sér.

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

- Ríbavírín (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrokg/kg/viku) ($n = 511$)
- Ríbavírín (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) ($n = 514$)
- Ríbavírín (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa 2b (3 milljón alþjóðlegar einingar þrisvar í viku) ($n = 505$).

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

HCV arfgerð og veirumagn rúpphafi 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 ríbavírín (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 ríbavírín (**tafla 6**), og svarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu $> 13,2$ mg/kg ríbavírín var enn herra.

Tafla 6	Viðvarandi svarhlutfall með ríbavírini + peginterferon alfa-2b (út frá ríbavírín-skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni)
----------------	---

HCV arfgerð	Ríbavírin-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 %	69 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R

Ríbavírin (800 mg) + peginterferon alfa 2b (1,5 míkrog/kg)

P 0,5/R

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

I/R

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

Í sérrannsókn, þar sem 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 fengu peginterferon alfa-2b, 1,5 míkrog/kg undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg – 1.400 mg af ríbavírin til inntöku í 6 mánuði (byggt á líkamsþyngd, voru aðeins þrír sjúklingar sem voru > 105 kg, og fengu 1.400 mg skammt) (tafla 7). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpumúr (Knodell ¾).

Tafla 7. Veirusvörun í lok meðferðar, viðvarandi veirusvörun og endurkoma sjúkdómsins út frá HCV arfgerð og veirumagni*			
	Ríbavírin 800-1.400 mg/dag plús peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg einu sinni í viku		
	Lok meðferðar Svörun	Viðvarandi veirusvörun	Sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju
Allir einstaklingar	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 a.e./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 a.e./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 a.e./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 a.e./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

*Lítið var þess á að þeir sem voru með HCV-RNA gildi sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikomu í viku 12 og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikomu í viku 24 væru með varanlega veirusvörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við eftir 12 vikna eftirfyllgnirammann voru taldir vera án veirusvörunar eftir eftirfylgnikomu í 24. viku.

Meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í hinni mikilvægu samsettu rannsókn; 5 % á móti 14 % þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18 % á móti 49 % þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt ríbavírini eftir þyngd. Heildar varanlegt veirusvarhlutfall eftir 24 vikna meðferðartímabil var 50 %. Fjörutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA þétni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var 92 % (89/97) varanlegt veirusvarhlutfall. Þetta háa, varanlega veirusvarhlutfall í þessum undirhópi sjúklinga greindist í bráðabirgðarannsókn (n=49) og var síðar staðfest (n=48).

Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48 vikna meðferð geti tengst hærra varanlegu veirusvarhlutfalli (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11) í samanburði við 7/96 eftir 24 vikna meðferð.

Í stórrí slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í tveimur 48 vikna meðferðum með peginterferon alfa-2b/ríbavírini [peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg og 1 mÍkróg/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt ríbavírini 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 mÍkróg gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ríbavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Svörun við meðferðinni var mæld með viðvarandi veirusvörun sem er skilgreint sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (sjá **töflu 8**).

Tafla 8 Veirusvörun í meðferðarviku 12, svörun í lok meðferðar, endurkomutíðni sjúkdóms* og viðvarandi veirusvörun

Meðferðarhópur	% (fjöldi) sjúklinga		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg + ríbavírinn	peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg + ríbavírinn	peginterferon alfa-2a 180 mÍkróg + ríbavírinn
Ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarviku 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Svörun í lok meðferðar*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju	24 (123/523)	26 (99/475)	32 (193/612)
Viðvarandi veirusvörun	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
Viðvarandi veirusvörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarviku 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

Skortur á snemmkomminni veirusvörun í meðferðarviku 12 (mælanlegt HCV-RNA með < 2 log₁₀ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Tíðni varanlegrar veirusvörunar var svipuð hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þakki sem lélegur forspárþáttur varðandi upprætingu HCV) leiddi samsett meðferð með peginterferon alfa-2b (1,5 mÍkróg/kg)/ríbavírini til hærri tíðni varanlegrar veirusvörunar samanborið við peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg skammt. Þegar peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg ásamt ríbavírini var gefið var tíðni varanlegrar veirusvörunar lægri hjá sjúklingum með skorpulífur, hjá sjúklingum með eðlileg ALT gildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml í upphafi og hjá sjúklingum > 40 ára. Sjúklingar af hvítum kynstofni voru með hærri tíðni varanlegrar veirusvörunar samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var endurkomutíðni sjúkdóms 24 %.

Spá um varanlega veirusvörun hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð

Veirusvörun við viku 12 er skilgreind sem að minnsta kosti 2-log minnkun eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirusvörun við viku 4 er skilgreind sem að minnsta kosti 1-log minnkun á veirufjölda eða ómælanlegt HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímapunktur (meðferðarvika 4 og 12) hafa forspárgildi varðandi viðvarandi veirusvörun (**tafla 9**).

Tafla 9 Forspárgildi veirusvörunar í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b 1,5 míkrokg/kg/ríbavírini 800-1.400 mg						
	Neikvæðir			Jákvæðir		
	Engin svörun í meðferðarviku	Engin varanleg svörun	Neikvæð forspárgildi	Svörun í meðferðarviku	Varanleg svörun	Jákvæð forspárgildi
Arfgerð 1*						
Við viku 4*** (n=950)						
HCV-RNA neikvæðir	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Við viku 12*** (n=915)						
HCV-RNA neikvæðir	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Arfgerð 2, 3**						
Við viku 12 (n= 215)						
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Arfgerð 1 fengu 48 vikur meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikur meðferð

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

[†] Viðmið sem notuð voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV-RNA mælist jákvætt í viku 12 og $<2\log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi, hætta sjúklingur meðferð. Ef HCV-RNA mælist jákvætt og $>2\log_{10}$ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV-RNA aftur í viku 24 og ef það mælist jákvætt, hætta sjúklingur meðferð.

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir:

Þrjú rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem sýktir eru bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknum er kynnt í **töflu 10**. 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 líkamsþyngd) ásamt peginterferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamsþyngd) eða ríbavírinn (800 -1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku).

Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og höfðu veirutalningu í sermi < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 10 Viðvarandi veirusvörun flokkað eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með ríbavírini og peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	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 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 peginterferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku peginterferon alfa-2b.

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

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

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

Vefjasvörun

Vefjasýni úr lifur var tekið fyrir og eftir meðferð úr 210 af 412 einstaklingum (51 %) í Rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b lækkaði bæði Metavir skor og Ishak sifkunn. 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 u.þ.b. þriðjung þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakinn. Enginn bati kom í ljós varðandi netjuhersli í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhröðun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

- Endurmeðferð með peginterferon alfa-2b í samsettri meðferð með ríbavírini hjá sjúklingum þar sem meðferð hefur ekki skilað árangri (endurkoma sjúkdóms og meðferð ekki svarað).
Í rannsókn sem ekki var samanburðarrannsókn, var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega eða alvarlega bandvefsmyndun eftir meðferðarbrest með samsettri meðferð með alfa interferon/ríbavírini, veitt endurmeðferð með peginterferon alfa-2b 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku í samsettri meðferð með ríbavírini í skömmtum miðuðum við líkamsþyngd. Meðferðarbrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem endurkoma sjúkdóms eða skortur á svörun (HCV-RNA jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k 12 vikna meðferðar).

Sjúklingar sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Varanleg veirusvörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð (**tafla 11**).

Tafla 11 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarbrest við fyrri meðferð					
	Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku og varanlega veirusvörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ríbavírinn		peginterferon alfa/ríbavírinn		Heildarfjöldi*
	Svörun í 12. viku % (n/N)	Varanleg veirusvörun % (n/N) 99 % CI	Svörun í 12. viku % (n/N)	Varanleg veirusvörun % (n/N) 99 % CI	Varanleg veirusvörun % (n/N) 99 % CI
Heildar	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (472/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Fyrri svörun					
Endurkoma sjúkdóms	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 51,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
<u>Arfgerð</u> 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
<u>Arfgerð</u> 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,1 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
<u>Arfgerð</u> 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
<u>Arfgerð</u> 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
<u>Arfgerð</u> 1					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR bandvefsmyndunar skor					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193)	33,6 (78/232)	57,7 (45/78)	29,2 (191/653)

		58,1; 75,6		43,3; 72,1	24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Veirumagn í upphafi					
Mikið veirumagn (>600.000 a.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1440) 14,1; 19,5
Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (230/848) 26,1; 34,2

NR: Non-responder: meðferð ekki svarað: skilgreint sem sernis/plasma HCV-RNA jákvæðir sjúklingar í lokinu 12 vikna meðferðar. HCV-RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknastofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla (ITT) þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta áttán 12 vikna fyrri meðferð.

Almennt var HCV-RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36 % (821/2.286) sjúklingum í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Í þessum undirhópi var 56 % (463/823) varanlegt veirusvörunarhlutfall. Hjá sjúklingum eftir meðferðarþrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og sem voru neikvæðir í 12 viku, var varanlegt veirusvörunarhlutfall 59 % og 50 % talið í sömu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda en mælanlegt veirugildi í 12. viku héldu samtals 180 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var varanleg veirusvörun 12 %.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ríbavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku heldur en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ríbavírini (12,4 % á móti 28,6 %). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á varanlegri veirusvörun hvort sem um fyrri meðferð eða fyrri svörun var að ræða.

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

Í tveimur rannsóknum var athugun tekið á ríbavírins + interferon alfa-2b í samsettri meðferð hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju (C95-144 og I95-145); 345 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju eftir interferonmeðferð, voru meðhöndlaðir í sex mánaða eftirfylgd. Samsett meðferð með ríbavírini + interferon alfa-2b leiðdi til langvarandi veirusvörunar sem var tífalt hærri en með interferon alfa-2b einu sér (49 % á móti 15 %, $p < 0,0001$). 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 ríbavírins) og 567 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins). 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 ríbavírins) og 99 % með 95 % öryggisbili [98 %-100 %] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins).

Varanleg veirusvörun eftir meðferð á langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur

hjóðnun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C veiru. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Börn

Ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

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

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

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

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

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

Ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglingar 3-16 ára með tempaða, langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu ríbavírinn 15 mg/kg á dag auk interferon alfa-2b 3 milljón a.e./m² þrisvar á viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57 % drengir, 80 % hvítir og 78 % með arfgerð 1, 64 % ≤ 12 ára aldrar. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum var hlutfall varanlegrar veirusvörunar hjá börnum og unglingum svipað því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegar aukaverkanir, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi af samsettri meðferð með ríbavírinni og interferon alfa-2b (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 13**.

Tafla 13 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	Ríbavírín 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

Ribavirin í samsettri meðferð með peginterferóni alfa-2b.

94 börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í fimm ára langtíma, áhorfs- og eftirfylgnisrannsókn eftir meðferð í fjölsetrarannsókn. Sextíu og þrír af þeim voru með varanlega svörun. Markmið rannsóknarinnar var að meta árlega varanlega veirusvörun (SVR) og meta áhrifin af áframhaldandi neikvæðri veirusvörun á klíníska útkomu sjúklinga sem höfðu varanlega svörun 24 vikum eftir meðferð með 24 eða 48 vikna meðferð með peginterferóni alfa-2b og ríbavírini. Á 5 árum loknum höfðu 85% (80/94) allra þátttakenda og 86% (54/63) þátttakenda með varanlega svörun lokið rannsókninni. Sjúkdómurinn tók sig ekki upp hjá neinum sjúklingum á barnsaldri með varanlega veirusvörun meðan á 5 ára eftirfylgni stóð.

Ribavirin í samsettri meðferð með interferóni alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma, áhorfs-, eftirfylgnisrannsókn. 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 niðurskiðir 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 ríbavírini 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

Frásog

Ríbavírín frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal T_{max} = 1,5 klukkustund), og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasar (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 útskilst í saur. Samt sem áður er algjört aðgengi u.þ.b. 45 %-65 % sem virðist vera vegna fyrstu-umferðar umbrots. Það er línulegt samhengi á milli skammts og $AUC_{0-\infty}$ eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírini. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírín binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

Flutningur ríbavírins utan blóðvökva hefur verið rannsakaður ítarlegast í rauðum blóðkornum, og komið hefur í ljós að flutningurinn er af e_s nukleósíð 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 ríbavírin nukleótíð einangrað í rauðkornum.

Umbrot

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

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.

Brotthvarf

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

Flutningur yfir í sæðisvökva: Rannsakað hefur verið hvort ríbavírin berst með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttu ríbavírins í plasma.

Áhrif fæðu: Aðgengi eins skammts af ríbavírini til inntöku hækkaði með samtímis gjöf fituríkrar fæðu (AUC_{tf} 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 sýnmæli um að taka ríbavírin með fæðu til að ná hámarksstyrk ríbavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi: Lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini breyttist (hækkað AUC_{tf} 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 ríbavírini hjá sjúklingum með væga til miðlungs eða alvarlegs lifrabilun (Child-Pugh flokkun A, B eða C) eru svipuð og hjá eðlilegum viðmiðunar einstaklingum.

Aldriðir sjúklingar (≥ 65 ára): Ekki hafa lyfjahvörf ríbavírins hjá eldri sjúklingum verið metin. Samt sem áður var aldur ekki ráðandi þáttur í útskilnaði ríbavírins í rannsóknunum; nýrnastarfsemi er hinn ráðandi þáttur.

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

Börn:

Ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

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

Ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahlvörf ríbavírins og interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum milli 5 og 16 ára aldurs með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta, má sjá í **töflu 14**. Lyfjahlvörf ríbavírins og interferon alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 14 Meðaltal (% CV) lyfjahlvörf miðana við endurtekna skammta interferon alfa-2b og ríbavírins fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ríbavírinn 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 milli. a.e./v 3 sinnum í viku (n = 54)
T _{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Rannsókn á eiturverkunum á rottuungum, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ríbavírinni frá 7. til 63. dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamsþyngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í heildinni breytingarnar verið tölfræðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir tveimur 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. Plasmabíótni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í dýrathættum 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 5 og 6 mánaða rannsóknum á músum til að kanna hvort ríbavírinn hefði áhrif á eistu og sæði, kom fram afbrigðilegt sæði við skammta sem voru 15 mg/kg og stærri. Þessir skammtar í dýrum hafa talsvert minni áhrif í líkamanum en læknanlegir skammtar fyrir menn. Eftir að meðferð var stöðvuð varð í meginatriðum algjör bati á eitrunaráhrifum í eistum af völdum ríbavírins innan einnar eða tveggja sæðismyndandi umferða (sjá kafla 4.6).

Erfðafræðilegar rannsóknir á eiturvirkni hafa sýnt fram á að ríbavírinn veldur erfðafræðilegum eitrunum. Ríbavírinn var virkt í Balb/3T3 *in vitro* ummyndunarprófi (transformation assay). Erfðafræðileg eiturvirkni sást hjá músum í eitlaæxlisgreiningu og eftir skammtana 20-200 mg/kg í

músasmákjarnagreiningu. Próf á ríkjandi dauðaeiginleika gert á rottum var neikvætt, sem gefur til kynna að ef stökkbreytingar hafa átt sér stað breiðast þær ekki út með karlkyns kynfrumum.

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

Ríbavírinn og interferon: Þegar ríbavírinn var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b, olli ríbavírinn engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka 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 hylkis:

Örkristallaður sellulósi
Laktósi einhýdrat
Kroskarmellósi natríum
Magnesíum sterat

Hylkishúð:

Gelatína
Títantvíoxíð (E171).

Áletrun hylkis:

Gljálakk
Própýlen glýkól
Ammóníakslausn, sem þykkni
Gult járnnoxíð (E172)
Indigótín (E 132)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Glös: 36 mánuðir
Þynnur: 36 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glös: Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Þynnur: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ribavirin Mylan hylkjum er pakkað í:
Glas úr eðlisþungu pólýetýleni (HDPE), sem lokað er með barnaöryggisskrúfloki úr pólýprópýleni.

Pakkningar með 84, 112, 140 og 168 hylkjum.

Þynnur:

Pappaaskja með 56 til 168 hörðum hylkjum í PVC/Aclar – álþynnur.

Stakskammta þynnur:

Pappaaskja með 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hörðum hylkjum í PVC/Aclar– rifgötuðum stakskammta álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Bretland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/634/001/IS
EU/1/10/634/002/IS
EU/1/10/634/003/IS
EU/1/10/634/004/IS
EU/1/10/634/005/IS
EU/1/10/634/006/IS
EU/1/10/634/007/IS
EU/1/10/634/008/IS
EU/1/10/634/009/IS
EU/1/10/634/0010/IS
EU/1/10/634/0011/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 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>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU BIRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LÍFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Bretland

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Írland

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

- Skilyrði eða takmarkanir á markaðsleyfi sem varða afgreiðslu og notkun

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka 1 Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

- Skilyrði eða takmarkanir er varða öryggi og verkun við notkun lyfsins

Á ekki við

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfið, eins og lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja inn samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 1001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

Á ekki við

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Ribavirin Mylan 200 mg hörð hylki
ríbavírín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af ríbavíríni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56x1 hörð hylki
84x1 hörð hylki
112x1 hörð hylki
140x1 hörð hylki
168x1 hörð hylki
56 hörð hylki 84 hörð hylki
112 hörð hylki
140 hörð hylki
168 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. Sérstök varnaðarorð 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 varnaðarorð, ef með þarf

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Glös - Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Þynnur - Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Bretland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsnúmer lyf.

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

Ribavirin Mylan hörð hylki

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Glas

1. HEITI LYFS

Ribavirin Mylan 200 mg hörð hylki
ríbavírín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg ríbavírín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 hörð hylki.
112 hörð hylki.
140 hörð hylki.
168 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þetta 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 30°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Bretland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á STAKSKAMMTA ÞYNNUM

PVC/Aclar - Ál

1. HEITI LYFS

Ribavirin Mylan 200 mg hörð hylki
Ribavirin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Generics [UK] Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ribavirin Mylan 200 mg hörð hylki rībavírinn

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Ribavirin Mylan og við hverju það er notað

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

Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð:

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

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð:

Samsett meðferð með Ribavirin Mylan ásamt interferon alfa-2b er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem áður hafa svarað meðferð með alfa interferon einu og sér en sjúkdómurinn hefur tekið sig upp að nýju.

Ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi og verkun Ribavirin Mylan notkunar ásamt pegýleruðu eða öðrum formum interferons (þ.e. ekki alfa-2b).

2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Mylan

Ekki má nota Ribavirin Mylan

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

- ert með **ofnæmi** fyrir rībavírinni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).
- ert **með barn á brjósti**.
- hefur verið með **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- hefur alvarlega kvilla sem gera þig mjög veikburða.

- ert með alvarlegan **nýrnasjúkdóm** og/eda ferð í blóðskilun.
- 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 lifrabilun eða einhver vandamál með **ónæmiskerfið**.
- 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 Mylan og alfa interferoni ef þau eru með eða saga er um alvarleg tauga- eða geðræn vandamál, eins og alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða ef gerð hefur verið tilraun til sjálfsvígs.

Athugið: Lesið kaflann „Ekki má taka“ í fylgiseðlinum með interferóni alfa-2b áður en byrjað er í samsettri meðferð með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ribavirin Mylan er notað.

Leitaðu **tafarlaust** læknishjálpar ef þú færð einkenni um alvarleg ofnæmisáhrif (eins og öndunarerfiðleika, önghljóð í öndunarfærum eða ofsakláða) meðan á meðferð stendur.

Börn og unglingar sem vega innan við 47 kg:Ekki er mælt með notkun Ribavirin Mylan, hörðum hylkjum. Hugsanlega er hægt að fá mixtúru, lausn með ribavírini fyrir börn 3 ára og eldri og unglinga sem vega minna en 47 kg.

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

- ert fullorðinn einstaklingur sem er með eða hefur verið með alvarlegar **tauga- eða geðraskanir**, ringlun, meðvitundarleysi eða hefur 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 þessu lyfi stendur (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ert kona á **barneignaraldri** ((sjá kafla „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“)).
- ert **karlmaður** og kvenkyns barnið þitt er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).
- ef þú 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 Mylan ásamt alfa interferoni hefur verið greint frá **tann- og tannholdsjúkdomum**, sem geta valdið tannmissi. Að auki hefur verið greint frá **munnburrki** sem getur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með Ribavirin Mylan og alfa interferoni. Tennurnar á að bursta vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sjúklingar fengið **uppköst**. Ef það gerist verður að skola munninn vandlega eftir.

Í samsettri meðferð með Ribavirin Mylan ásamt alfa interferoni geta komið fram **augnvandamál** eða sjónmissir í sjaldgæfum tilfellum. Ef þú færð ribavírinn 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 ribavírinni og alfa interferoni stendur. Samsetta meðferð með ribavírinni og alfa interferoni skal stöðva hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar fara versnandi.

Börn og unglingar:

Notkun á Ribavirin Mylan er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru yngri en 3 ára. Hægt er að fá mixtúru, lausn með ríbavírini fyrir börn 3 ára og eldri og unglunga sem vega minna en 47 kg.

Athugið: Lesið einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðli með interferon alfa-2b áður en samsett meðferð er hafin.

Notkun annarra lyfja samhliða Ribavirin Mylan

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með notið, hafið nýlega notað eða kynnuð að nota:
- færð azatíoprín í samsetningu með ríbavírini og gegýleruðu alfa interferoni og gætir því verið í aukinni hættu á að þróa alvarlega blóðsjúkdóma.
- ert sýkt/ur bæði með **HIV veiru** (HIV jákvæður, AIDS) og **lifrarbólgu C veiru** (HCV) og ert á meðferð með lyfjum við HIV [núkleósíða bakritahemli (**NRTI**) og /eða öflugri andretrovírameðferð (**HAART**: highly active anti retroviral therapy)]:
 - Notkun Ribavirin Mylan í samsettri meðferð með alfa interferoni og lyfjum gegn HIV veiru getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabílu og óeðlilegri blóðmynd (færð rauðra blóðkorna sem bera súrefni, ákveðinna hvítu blóðkorna sem berjast gegn sykingum og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur).
 - Ekki er víst hvort Ribavirin Mylan, þegar það er gefið ásamt **zídovúdín** eða **stavudín**, breyti verkunarhætti þessara lyfja. Þess vegna þarf að taka reglulega blóðprófu til að ganga úr skugga um að HIV veirusýkingin sé ekki að versna. Ef sýkingin versnar mun lækinn ákveða hvort breyta þurfi Ribavirin Mylan meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá **zídovúdín** og **ríbavírinn** ásamt **alfa interferoni** verið í aukinni hættu á að þróa með sér blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Því er notkun zídovúdíns og ríbavírins í samsettri meðferð með alfa interferoni ekki ráðlögð.
 - Vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (uppsöfnun af mjólkursýru í líkamanum) og brisartilbólgu er notkun **ríbavírins og didanín** ekki ráðlögð og forðast skal notkun **ríbavírins og stavudíns**.
 - Sjúklingar sem eru samtímis sýktir með lágri gengnum lifrarsjúkdómi og fá HAART meðferð geta verið í aukinn hættu á að lifrarstærðin versni. Viðbótar meðferð með alfa interferon einu sér eða ásamt ríbavírini getur aukið hættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Athugið: Lesið kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Ribavirin Mylan“ í fylgiseðli með interferon alfa-2b áður en samsett meðferð er hafin.

Ef Ribavirin Mylan er tekið með mat eða drykk

Ribavirin Mylan verður að taka inn með fæðu. Sjá kafla 3.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi
Ef þú ert **þungu** eða ætlar ekki taka Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan getur stórskadað fóstur.

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

- **Kona** 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 ríbavírinn 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 hvort fyrir sig að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ribavirin Mylan stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn (sjá kaflann „Ekki má taka Ribavirin Mylan“).

Brjóstgjöf

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

Akstur og notkun véla

Ribavirin Mylan 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.

Ribavirin Mylan inniheldur laktósa

Hvert Ribavirin Mylan hylki inniheldur örlítið magn af **laktósa**.

Ef **óþol fyrir sykrum** hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Ribavirin Mylan

Almennar upplýsingar um notkun Ribavirin Mylan:

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

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er þóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Takið ekki stærri skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og lækinn hefur mælt fyrir um. Lækinn hefur ákvarðað skammtinn af Ribavirin Mylan á grundvelli líkamsþyngdar þinnar eða barnsins í umsjá þinni.

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

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

Ráðlagður skammtur eftir þyngd sjúklingsins er sýndur í töflunni hér að neðan:

1. Finnið línuna sem sýnir þyngd fullorðins einstaklings eða barns/unglings.
Athugið: Ef barnið er yngri en 3 ára skaltu ekki gefa lyfið.
2. Fylgið sömu línunni til að sjá hversu mörg hörð hylki eigi að taka.
Athugið: Ef lækinn 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 Mylan til inntöku – skammtur miðaður við líkamsþyngd		
Ef þyngd fullorðins einstaklings er (kg)	Venjulegur skammtur af Ribavirin Mylan daglega	Fjöldi 200 mg hylkja
< 65	800 mg	2 hylki að morgni og 2 hylki að kvöldi
65 – 80	1.000 mg	2 hylki að morgni og 3 hylki að kvöldi
81 – 105	1.200 mg	3 hylki að morgni og 3 hylki að kvöldi
> 105	1.400 mg	3 hylki að morgni og 4 hylki að kvöldi
Ef þyngd barns/unglings er (kg)	Venjulegur skammtur af Ribavirin Mylan daglega	Fjöldi 200 mg hylkja
47 – 49	600 mg	1 hylki að morgni og 2 hylki að kvöldi
50 – 65	800 mg	2 hylki að morgni og 2 hylki að kvöldi

> 65

sjá skammt handa fullorðnum og viðeigandi fjölda af hörðum hylkjum

Takið ávísaðan skammt inn með vatni og meðan á máltíð stendur. Tyggið ekki hörðu hylkin. Ríbavírinn-mixtúra er fánleg fyrir börn eða unglinga sem ekki geta gleypst hart hylki.

Athugið: Ríbavírinn Mylan er eingöngu notað ásamt interferon alfa-2b við lifrabólgu C veirusýkingu. Til að fá sem fullkomnastar upplýsingar lesið þá kaflann „Hvernig á að taka“ í fylgiseðli fyrir interferon alfa-2b.

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

Ef stærri skammtur af Ríbavírinn Mylan en mælt er fyrir um er tekinn

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Ríbavírinn Mylan

Ef þú gefur þér lyfið sjálf/ur eða hefur umsjón með barni sem tekur Ríbavírinn Mylan ásamt interferoni alfa-2b eða peginterferoni 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.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf í samsetningu með alfa-interferón-lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó allar þessar aukaverkanir komi ekki fram, getur sjúklingurinn þurft á læknishjálp að halda ef þær koma fram.

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 árásgjarna 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. Hugsanlegar tilfarir 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 interferon 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 ríbavírinni 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 1-12 árum eftir að meðferð lauk.

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

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirlið,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásgjörn 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,
- miklar blóðnasir,
- hiti eða kuldahrollur nokkrum vikum eftir að meðferð hefst,
- erfiðleikar með sjón eða heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við samsetta meðferð með Ribavirin Mylan og Alfa interferon lyfjum **hjá fullorðnum**:

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

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun rauðkyrninga (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,
- lystarleysi, þyngdartap, kviðverkur,
- húðþurrkur, erting, verkur eða roði á stungu tað, harlos, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

- *Algengar: geta komið fyrir hjá allri 1 af hverjum 10 einstaklingum* fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur tekið til allra mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna svo kallaðra eitilfrumna sem ráðast gegn sýkingum, minnkuð starfsemi skjaldkirtis (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), of mikill sykurlægi eða þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði, alvarlegt blóðleysi,

- sveppa- eða bakteríusýkingar, grátur, æsingur, minnisleysi, minnisskerðing, taugaveiklun, óeðlileg hegðun, ársargjörn hegðun, reiði, ringlun, áhugaleysi, geðrænir kvillar, skapsveiflur, óeðlilegar batnfærir, löngun til að skaða sjálfan sig, syfja, svefnerfiðleikar, kyndeyfð eða getuleysi, svimi (tilfinning um að hringsnúast),

- þoka sýn eða óeðlileg sjón, erting í auga, augnverkur eða sýking, þurr eða tárbot augu, þræstingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnaverkur, frunsur (herpes simplex), lagmissir, tap á bragðskyni, blæðingar í góm eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, bólga í gómum, tannvandamál, mígreni, öndunarfærasýkingar, 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,

- uppbemba, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, aukin matarlyst, erting í ristli, erting í blöðruhálskirtli, gula (gul húð), lausar hægðir, verkur hægra megin í líkama í kringum rifbein, lifrarsækkun, ólga í maga, tíð þvaglát, meiri þvagmyndun en venjulega, þvagfærasýking, óeðlilegt þvag,

- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, sársaukafullar tíðablæðingar, eggjastokka- eða leggangakvillar, verkur í brjóstum, stinningarvandamál,
- óeðlileg áferð á hári, þrymlabólur, liðbólga, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), ofsakláði, aukið eða minnkað snertiskyn, naglakvilli, sinadráttur, dofi eða náladofi, verkur í útlimum, verkur á stungustað, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, bólgnar eða þrútnar hendur og ökkar, aukið ljósnæmi, útbrot með upphleyptum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, bólgnir kirtlar (bólgnir eitlar), vöðvaspenna, æxli (ótilgreind), óstöðugleiki við gang, ofþornun.

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

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

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

- flog (krampur),
- 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.

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- sjálfsvíg,
- heilaáfall.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að draga tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

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

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við samsetta meðferð með Ribavirin Mylan og Interferon alfa-2b lyfjum **hjá börnum og unglíngum:**

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

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða pirringur, 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 (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, útbrot.

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

- fækkun blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur (sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga),
- of mikið af þríglyseríðum í blóði, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaveiklun, hitaóþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartruflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur östöðugleiki, yfirlið, kvíði eða taugaveiklun, kuldatilfinning, ringlun, eirðarleysi, syfja, skortur á áhuga eða athygli, skapbreytingar, verkur, lítill 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 roði, hrúnsur, hósti, bólga í gómum, blóðnasir, erting í nefi, verkur í munni, kokbólga (særindi í hálsi), hröð öndun, öndunarfærasýkingar, flagnaðar varir og sprungur í munnavikum, mæði, skútabólga, hnerri, sár í munni, særindi í tungu, nefstífla eða nefrennsli, verkur í hálsi, tannverkur, tannumígerð, tannvandamál, svimi (tilfinning 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 leggöllum, 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 nögglum, dofi eða náladofi, húðfölni, útbrot með upphleypum sárum, handskjálfti, húðroði eða húðkvillar, mislitun húðar, aukið ljósnæmi húðar, sár á húð, þroti vegna aukinnar vöðvasöfnunar, bólgnir kirtlar (bólga í eyru), skjálfti, æxli (óskilgreind).

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

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

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

Ribavirin Mylan í samsettri meðferð með alfa interferon lyfjum getur einnig valdið:

- vanmyndunarblóðleysi, rauðkornskímfrumnaþæði (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 Ribavirin Mylan og alfa interferon lyfjum:

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

Ribavirin Mylan í samsettri meðferð með interferon alfa-2b getur einnig valdið:

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

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

Sjúklingar sem fá sem einnig eru sýktir af HCV/HIV og fá Ribavirin Mylan og peginterferon alfa-2b til viðbótar, geta verið í aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og óeðlilega blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna, sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna sem raðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallaðar eru blóðflögur).

Aðrar eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HCV/HIV og fá Ribavirin og peginterferon alfa-2b: sveppasýking í munni (þruska), breyting á magni og dreifingu líkamsfitu, fækkun hvítra blóðfruma, lystarleysi, aukning á gamma-glútamýltransferasa (ensím framleitt í lifur og er tengt frumstigum lifrarskemmda), bakverkir, aukningu á amýlasa (blóðensím) og mjólkursýru, lifrabólga, aukning á lípasa (ensím sem nauðsynlegt er fyrir upptöku og niðurbrot næringarefna í þörmum) og verkir í útlimum.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Ribavirin Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið glösin ekki við hærri hita en 30°C.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður hylkja sem pakkað er í þynnur.

Ekki skal nota lyfið ef einhverjar breytingar hafa orðið á útliti hylkjanna.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Ribavirin Mylan

- Virkt innihaldsefni er ribavírinn. Hvert hart hylki inniheldur 200 mg ribavírinn.
- Önnur innihaldsefni eru kroskarmellósa natríum, laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, póvídon. Hylkið sjálft inniheldur gelatínu og titantvíoxíð (E171). Prentaðir stafir á hylkinu innihalda gljálakk, própýlen glýkól, stórka ammóníakslausn, litarefni (E172, E132, E171).

Útlit Ribavirin Mylan og pakkingastærðir

Ribavirin Mylan hart hylki er hvít ódegnsett, hart hylki merkt með grænu bleki.

Ribavirin Mylan hörð hylki eru fáanleg í ólíkum pakkingastærðum:

Glas úr eðlisþungu pólýetýleni (HDPE), sem lokað er með barnaöryggisskrúfloki úr pólýprópýleni. Pakkningar með 56, 84, 112, 140 og 168 hylkjum.

Þynnur:

Pappaaskja með 56 til 168 hörðum hylkjum í PVC/Aclar – álþynnur.

Stakskammta þynnur:

Pappaaskja með 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hörðum hylkjum í PVC/Aclar – Rifgötuðum stakskammta álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Læknirinn mun ávísa hentugri pakkingarstærð.

Markaðsleyfishafi

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,

Hertfordshire,
EN6 1TL
Bretland.

Framleiðandi

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent, NP22 3AA
Bretland

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Írland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien Mylan bvba/sprl Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00	Lietuva Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
България Generics [UK] Ltd Тел.: +44 1707 853000 (United Kingdom)	Luxembourg/Luxemburg Generics [UK] Ltd Tél/Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Ceská republika Mylan Pharmaceuticals s.r.o. Tel: +420 274 770 201	Magyarország Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Danmark Mylan AB Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sweden)	Malta George Borg Barthet Ltd Tel: +356 21244205
Deutschland Mylan dura GmbH Tel: + 49-(0) 6151 9512 0	Nederland Mylan B.V Tel: + +31 (0)33 2997080
Eesti Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	Norge Mylan AB Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sweden)
Ελλάδα Generics Pharma Hellas EΠΕ Τηλ: +30 210 9936410	Österreich Arcana Arzneimittel GmbH Tel: ++43 1 416 24 18
España Mylan Pharmaceuticals, S.L. tel: +34 93 378 6400	Polska Mylan Sp. z o.o. Tel: +48 22 5466400
France Mylan SAS Tel: + 33 4 37 25 75 00	Portugal Mylan Lda. Tel: + 351 21 412 72 00
Hrvatska Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	România Generics [UK] Limited Tel: + 44 1707 853000

	(United Kingdom)
Ireland Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories Tel: 1800 272 272 or +353 (0)1 832 2250	Slovenija Generics [UK] Ltd Tél: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Ísland Mylan AB Sími: + 46 8-555 227 50 (Sweden)	Slovenská republika Mylan s r. o Tel: + 421 2 32 604 901
Italia Mylan S.p.A Tel: + +39/02-61246921	Suomi/Finland Mylan OY Puh/Tel: + 358 9-46 60 03
Κύπρος Pharmaceutical Trading Co Ltd Τηλ: +357 24656165	Sverige Mylan AB Tel: + 46 8-555 227 50
Latvija Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	United Kingdom Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000

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.ferlyfjaskra.is>

VIÐAUKI IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC (sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um eftirlit með ávinningi og áhættu lyfja), á samantektum um öryggi (PSUR) fyrir Ribavirin eru vísindalegar niðurstöður PRAC eftirfarandi:

Þessi PSUSA nær yfir eitt ár þar sem lokadagur (data lock point) til að skila upplýsingum nær til 24. júlí 2013.

Eins og óskað var eftir í fyrri PSUR fyrir Ribavirin hefur markaðsleyfishafi lagt fram mat varðandi vísbendingar um oflitun tungu. Fjöldi tilvika litabreytingar á tungu sem greint hefur verið frá fram að þessu með ribavirin og/eða peginterferon alfa 2b er marktækur jafnvel þótt fullnægjandi gögn séu ekki fyrir hendi í nokkrum tilvikum. Í ferilskýrslum í vísindaritum var yfirleitt greint frá aukaverkunum sem gengu til baka þegar meðferð með andretróveirulyfjum var hætt (hæg hjöðnun einkenna) sem er hagstætt orsakasambandi lyfsins. Niðurstaða matsins var sú að tvílyfjameðferð með ribavirin og peginterferoni getur kallað fram litabreytingar á tungu. Því mælir PRAC með því að þessar aukaverkun verði bætt við í kafla 4.8 í samantektum á eiginleikum lyfja (SmPC) til annátta sem innihalda ribavirin. Fylgiseðilinn á að uppfæra á sama hátt.

Ennfremur var tekið fram að bæta eigi eftirfarandi aukaverkunum við í allar samantektir á eiginleikum lyfja sem innihalda ribavirin: eyrnasuði, lágþrýsting, æðabólgu og blóðþurrð í hunda. PRAC mælir með að þessum aukaverkunum verði bætt við í samantektir þessara lyfja ef þær eru þar ekki fyrir.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir Ribavirin telur CHMP að hlutfall ávinnings og áhættu lyfsins, sem inniheldur virka efnið ribavirin, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.