

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert Ribavirin Teva hylki inniheldur 200 mg ríbavírini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Hvítt, ógegnsett og merkt með bláu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

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

Gefa skal Ribavirin Teva-hylki til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum (að morgni og að kvöldi) með mat.

Fulldagur:

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

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

Börn:

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

Athugið: Fyrir sjúklinga sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypst hylki fæst ríbavírinn mixtúra, lausn sem skal notast eftir því sem við á.

Skömmun ríbavírins fyrir börn og unglinga fer eftir líkamsþyngd sjúklings.

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

Tafla 1 Ríbavírinn-skammtar miðað við þyngd við samhliða notkun ásamt interferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b hjá börnum		
Líkamsþyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur ríbavírins	Fjöldi 200 mg hylkja
47 - 49	600 mg	3 hylki ^a
50 - 65	800 mg	4 hylki ^b
> 65	Sjá ráðleggingar um skammta fullorðinna	

a: 1 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 2 að kvöldi

Breyting skammta vegna aukaverkana

Breyting skammta hjá fullorðnum

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

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

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

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

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

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

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

Breyting skammta hjá börnum

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

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

Börn (börn 3 ára og eldri og unglingar)

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

Velja skal ríbavírinn lyfjaform eftir því sem hentar hverjum sjúklingi.

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

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

Gefa skal Ribavirin Teva hylki til inntöku með mat.

4.3 Frábendingar

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

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

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

Börn

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

Blóðlýsa

Í klínískum rannsóknum lækkaði meðalblóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14 % fullorðinna sjúklinga og 7 % barna og unglunga 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 inntöku ríbavírins valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóma, eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma ríbavírinn með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískt meðan á meðferð stendur. Ef hjartastarfsemi versnar skal stöðva meðferð (sjá kafla 4.2).

Hjarta og æðar

Fylgja skal vel með fullorðnum sjúklingum með sögu um hjartabilun, kransæðastíflu og/eða hjartaáttartruflanir. 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) svára yfirleitt hefðbundinni meðferð en það getur þurft að stöðva Ribavirin meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn og unglunga með sögu um hjartasjúkdóm.

Hætta á vanskapandi áhrifum

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

Brátt ofnæmi

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

Lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Hugsanleg aukning ónæmisbælingar

Tilkynnt hefur verið um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu sem kemur fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferons og ríbavírins ásamt azatíopríni. Þessi eiturverkun á mærg 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).

HCV/HIV samtímis smit

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

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

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

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

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum með samhliða HCV/HIV smit:

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

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

Sjúklingar með lágt CD4 gildi:

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

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

Mælingar

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

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

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

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

Hjálparefni

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

Ríbavírinn getur með hamlandi verkun sinni á inosín 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 peginterferons alfa og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ástæða er til 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 eitursáhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

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

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

Sýrubindandi lyf

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

Núkleosíð hliðstæður

Notkun á núklesíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núklesíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur ríbavírinn fosfórýleruð umbrotsefni púrín núklesíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núklesíð hliðstæður valda (t.d. dídánósín og abacavir). Samhliða gjöf ríbavírinn og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eitúráhrif 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 ríbavírinn og zídovúðins vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Ef samsett andretróveirumeðferð hefur verið ákveðin á að hugleiða annað lyf í stað zídovúðins. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídovúðins.

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar

Ríbavírinn má ekki nota handa þunguðum konum (sjá kafla 4.3 og 5.3). Ýrtruðu aðgátar skal gætt svo forðast megi þungun hjá konum í meðferð (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja ríbavírinn meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, sem gætt er á áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að henni lýkur og gangast undir þungunarpróf reglulega þessu 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 ríbavírinn (sjá kafla 4.4).

Konur karlskyns sjúklingar

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

Meðganga

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

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

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

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

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

Fullorðnir:

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

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

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

Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 5** eru byggðar á klínískum rannsóknum í eitt ár hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og notkun eftir markaðssetningu.

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

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eftir notkun ríbavírins ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	

Mjög algengar:	Veirusýking, hálsbólga
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. blóðsýking), sveppasýking, influensa, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrabólga, nefslímubólga, þvagfærasýking
Sjaldgæfar:	Sýking í neðri öndunarvegi
Mjög sjaldgæfar:	Lungnabólga*
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, dauðkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi* (aplastic anemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaofnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki*, iktsýki (nýtilkomin eða persnandi)
Tíðni ekki þekkt:	Vogt-Koyanagi-Harada heikenni, rauðir úlfar, æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjubrengingar, þráðafnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðþyrnhekkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vesnapurrð, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sýkusýki, hækkaðir þríglýseríðar í blóði*
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þungglyndi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi
Algengar:	Sjálfsvígshugmyndir, geðrof, árásargjörn hegðun, ringlun, uppnám, reiði, skapsveiflur, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, sinnuleysi, óeðlilegar draumfarir, óeðlilegur grátur
Sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir, felmturskast, ofskynjanir
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf*
Koma örsjaldan fyrir:	Sjálfsvíg*
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar*, oflæti*, breyting á vitrænu mati (mental status)
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting
Algengar:	Óminni, skert minni, yfirlið, mígreni, hreyfiglöp, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfði, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Flog (krampar)*
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablóðfall*, blóðþurrð í heilaæðum*, heilakvilli*, fjöltaugakvilli*
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslöm, eintaugakvillar
Augu	
Algengar:	Sjóntruflanir, þokusýn, tárubólga, augnþirringur, augnverkur, óeðlileg sjón, truflun í tárakirtlum, augnþurrkur
Mjög sjaldgæfar:	Blæðing í sjónu*, sjónukvillar (m.a. sjóndepilsbjúgur)*,

	stífla í sjónhimnuslagæð*, æðastífla í sjónu*, sjóntaugarþroti*, doppubjúgur*, skert sjónskerpa eða sjónsvið*, vilsa í sjónu
Eyru og vöundarhús	
Algengar:	Svimi, heyrnarskerðing /-leysi, eyrnasuð, eyrnaverkur
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep
Mjög sjaldgæfar:	Hjartavöðvakvilli*, hjartsláttartruflanir*
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðþurrð í hjarta*
Tíðni ekki þekkt:	Vökvi í gollurshúsi*, gollurshússbólga*
Æðar	
Algengar:	Háþrýstingur, lágþrýstingur, húðroði
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Koma örsjaldan fyrir:	Útlæg blóðþurrð*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Andnað, hósti
Algengar:	Blóðnasir, öndunarfærakvillar, þrenging í öndunarvegi, þrengsli í ennisholum, nefstífla, nefnennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, þurr hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Lungnaíferð*, lungnabólga (pneumonitis)*, millilífesbjúgbólga, ægna*
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
Algengar:	Munnbólga með sárum, munnbólga, sár í munni, ristilbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélinaþaknaði*, tungubólga, varabólga, þaninn kviður, bláðing úr góm, bólga í góm, lausar hægðir, tannkvillar, hægðaregða, uppbemba
Sjaldgæfar:	Þrisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðarristilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraristilbólga*
Tíðni ekki þekkt:	Tannholdskvillar, tannvandamál, litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Lifrarstækkun, gula, aukið bilirúbín í blóði*
Koma örsjaldan fyrir:	Eituráhrif á lifur (þ.m.t. banvæn)*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Skalli, kláði, þurr húð, útbrot
Algengar:	Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, nætursviti, mikil svitamyndun, húðbólga, þrymlabólur, kýlasótt*, roðapot, ofsakláði, húðkvilli, mar, aukin svitamyndun, óeðlileg áferð hárs, naglakvilli*
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki í húð
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens Johnson heilkenni*, drep í húðþekju* (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt*
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, 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, rístruflanir Kynlífsröskun (ótilgreind)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þróttleysi, erting
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, bjúgur í útlimum, lasleiki, óeðlileg líðan, þorsti
Sjaldgæfar:	Andlitsbjúgur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Algengar:	Hjartamurr

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

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

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

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

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

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

Eiturverkun í hvatberum

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

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Þótt eiturverkanir á blóð eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi oftast komið fram hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með breyttum skömmtum og sjaldan var um ótímabær meðferðarlok að ræða (sjá kafla 4.4). Oftast var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b en hjá sjúklingum sem fengu ríbavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b. Í Rannsókn

1 (sjá kafla 5.1), kom í ljós lækkun á heildarfjölda 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 ribavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12 % (23/194) sjúklinga sem fengu Ribavírín í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b.

Fækkun CD4 eitifrumna:

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

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

Börn:

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

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

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

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

þunglyndi/geðdeyfð (4 %) og vanstarfsemi skjaldkirtils (3 %), 5 sjúklingar fengu meðferð með levotyroxíni 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. Almenn 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 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21 %) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraði hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtímaeftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessum börnum og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 11 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með interferon alfa-2b og ríbavírini sást vaxtaskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

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

Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

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

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

Tafla 6 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Ribavirin Teva ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, hálsbólga
Algengar:	Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, hálsbólga 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, goðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar	
Mjög algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils
Algengar:	Ofvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lysterleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst

Algengar:	Hækkaðir þríglýseríðar í blóði, þvagsýrudreyri
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki
Algengar:	Sjálfsvígshugmyndir, árásargirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martraðir
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefnrungi, truflun á athygli, lítill svefngæði
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, svefnhöfði, skynhreyfiofverkir
Augu	
Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilla
Sjaldgæfar:	Blæðing frá tár, kláði í auga, glærubólga, þokustn, óstöðni
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hraðtaktur, hjartsláttarótt
Æðar	
Algengar:	Fölvi, húðroði
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Andnauð, hröð öndun, blóðnásir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri, verkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Önghljóð, óþægindi í nefi
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, uppköst, niðurgagur, ógleði
Algengar:	Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingatruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindisbakflæði, endubæmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli, óþægindi í maga, verkur í munni
Sjaldgæfar:	Tannholdsbólga
Lifur og gall	
Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar:	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Skalli, útbrot
Algengar:	Kláði, aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, ofsviti, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, þurr húð, roðapott, mar
Sjaldgæfar:	Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, hreistrun
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og vöðvum
Algengar:	Verkir í útlimum, verkur í baki, vöðvakreppa
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki, próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	Konur: tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli Karlar: verkur í eistum
Sjaldgæfar:	Konur: tíðaðrautir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, kuldaþrollur, hiti, influensulík veikindi, slen, lasleiki, erting
Algengar:	Brjóstverkur, bjúgur, verkur, kuldatilfinning

Sjaldgæfar:	Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Minnkadur vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um)
Algengar:	Aukið skjaldkirtilsstýrihormón í blóði, aukið skjaldglóbúlín
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsmótefnamælinga
Áverkar og eitranir	
Algengar:	Sundurtætt húð
Sjaldgæfar:	Mar

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum með ríbavírinni ásamt peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b var hámarks ofskömmtun sem tilkynnt var 10 g af ríbavírinni (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 sjálfsvígshugleiðingum. Fylgt var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmtunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (HCV), ATC flokkur: J05AF01.

Verkunarháttur

Ríbavírinn, sem er samtengd núkleósíð hliðstæða, verkar *in vitro* á sumar RNA og DNA veirur. Verkunarmáttur ríbavírins í samsettri meðferð, með öðrum lyfjum gegn HCV, er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á ríbavírinn til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinnu lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að ríbavírinn einlyfjameðferð lækkaði frákkaði lifrabólgu veirum (HCV-RNA) né bætti útlit lifrarvefs, eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Verkun og öryggi

Ríbavírinn í samsettri meðferð með veirulyfi með beina verkun:

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

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

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

Notkun ríbavírins í samsettri meðferð með 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 með interferoni 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 svörun í lok eftirfyllgninnar með því að bæta ríbavírini 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 (tvöföldun á viðvarandi svörun). Samsetta meðferðin lækkaði einnig endurkomutíðni sjúkdómsins. Þetta átti við allar HCV arfgerðirnar, einkum arfgerð 1, þar sem bakslagstíðni lækkaði um 30% samanborið við interferon alfa-2b gefið eitt og sér.

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

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

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

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

Tafla 7 Viðvarandi svarhlutfall með ríbavírini + peginterferon alfa-2b
(útgáf Ribavírinn skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni)

HCV arfgerð	Ribavirin skammtur (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Allar arfgerðir	Allir	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Arfgerð 1	Allir	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./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 %	75 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

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

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

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

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

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

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

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) peginterferon alfa 2b, 1,5 míkrog/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt ribavírini eftir þyngd. Heildarhlutfall viðvarandi veirufraðilegrar svörunar eftir 24 vikna meðferðartímabil var 50%. Fjörutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA þéttni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufraðilegrar

svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga greindist í bráðabirgðarannsókn (n=49) og var síðar staðfest (n=48). Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48 vikna meðferð geti tengst hærra hlutfalli viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 samanborið við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

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

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

Meðferðarhópur	% (fjöldi) sjúklinga		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg + ríbavírinn	peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg + ríbavírinn	peginterferon alfa-2a 180 mÍkróg + ríbavírinn
Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Svörun í lok meðferðar*	53 (542/1.019)	44 (450/1.016)	64 (667/1.035)
Bakslag	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Viðvarandi veirufræðileg svörun	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV- RNA í 12. meðferðarviku	81 (338/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi upprætingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leidir samsett meðferð með peginterferon alfa-2b (1,5 mÍkróg/kg)/ríbavírini til hærra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg skammt. Þegar peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg ásamt ríbavírini var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulífur, hjá sjúklingum með eðlileg HCV-RNA, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml í upphafi meðferðar og hjá sjúklingum 1-4 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var hærra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

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

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

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

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

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

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

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV sýktir

Þess rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem sýktir eru bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni úr báðum rannsóknunum er kynnt í **töflu 11**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort 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 annaðhvort 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 11 Viðvarandi veirusvörun flokkað eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með ribavírini og peginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu

	Rannsókn 1 ¹			Rannsókn 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku)	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MAE ÞÍV)	p gildi ^a	Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku)	Ribavirin (800-1.200 mg/dag) ^d + interferon alfa-2b (3 MAE ÞÍV)	p gildi ^b
Allar	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (6/28)	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

MAE = milljón alþjóðlegar einingar; ÞÍV = þrisvar í viku.

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

b: p gildi byggt á kí-kvaðrat prófi.

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

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

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

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

Vefjasvörun

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

Sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir áður

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

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

Tafla 12 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarrest við fyrri meðferð

	Sjúklingar með ómælanlegt HCV–RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ríbavírín		peginterferon alfa/ríbavírín		Heildarfjöldi*
	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99 % CI
Heildar	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Fyrri svörun					
Bakslag	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	27,7 (253/645) 22,8; 42,6
Arfgerð 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Arfgerð 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 77,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Arfgerð 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Arfgerð 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	43,8 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Arfgerð					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,1; 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)	73,6 (185/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Bandvefs myndunarskor					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Veirumagn í upphafi					
Mikið veirumagn (>600.000 a.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: *Non-responder* (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis/plasma HCV RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar.

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

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

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

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ríbavírini voru síðan til að svara endurmeðferð í 12. viku 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 viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

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

Í tveimur rannsóknum var athuguð notkun ríbavírins + interferon alfa-2b í samsettri meðferð hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju (G95-144 og I95-145); 345 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C þar sem sjúkdómurinn hafði tekið sig upp að nýju eftir interferonmeðferð, voru meðhöndlaðir í sex mánuði með sex mánaða eftirfylgd. Samsettri meðferð með ríbavírini + interferon alfa-2b leiddi til langvarandi veirusvörunar sem var tilfellt hærri en með interferon alfa-2b einu sér (49 % á móti 5 %, $p < 0,0001$). Þessi munur á svörun hélt óháð staðalspám um svörun við interferon alfa-2b meðferð, svo sem veirumagni, HCV-erfgerð og vefjafræðilegri stigun.

Upplýsingar um virkni til lengri tíma - fullorðnir

Í tveimur stórum langtímaeftirfylgnirannsóknum var 1.071 sjúklingur sem hafði fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án Ribavirin) og 567 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án Ribavirin). 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 Ribavirin) og 99 % með 95 % öryggisbili [98 %-100 %] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án Ribavirin). Varanleg veirusvörun eftir meðferð á langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án Ribavirin) leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veiddur hjóðnun á lifrabólgunni og klínískum bata á langvinnri lifrabólgu C veiru. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Börn

Verkun og öryggi

Ríbavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með ríbavírini 15 mg/kg á dag auk pegýleraðs interferons alfa-2b 60 mikróg/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna

skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og pegýleruðu interferoni alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 13**.

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

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

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

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

Ribavirin í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglingar 3-16 ára með tempraða, langvinna lifrabólgu C og ógreinanlegt 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 aldri. Þýðið sem tók þátt samantéð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í fjölsetra rannsóknunum tveimur voru tölur um varanlega veirusvörun hjá börnum og unglingum voru svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum úr fjölsetra rannsóknunum tveimur hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegrar aukaverkanir, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi þegar ríbavírinn og interferon alfa-2b er gefið saman (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

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

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

*Fjöldi (%) sjúklinga

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

Upplýsingar um virkni til lengri tíma

Ribavirin í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma- áhorfs- eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru

með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa 2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

Ribavirin í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75 % (42/56) með varanlega veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var árlegt mat á varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með varanlega veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun, út langtímaeftirfylgnitímabil, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98 % með 95 % öryggisbili [95 %-100 %] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Þuk 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 Teva við langvinnri lifrabólgu leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni sem veldur niðun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta kemur að elki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

Ríbavírinn frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal $T_{max} = 1,5$ klukkustund), og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasa (hlutf. umgungunartímar 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 línlegt 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. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

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

Umbrot

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

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

Brotthvarf

Eftir fjölskammta gjöf af ríbavírini safnast það í miklu mæli fyrir í blóðvökva með sexföldu hlutfalli af fjölskammtinum miðað við einskammta AUC_{12klst} . Eftir inntöku 600 mg skammts tvisvar á dag, náðist stöðugt ástand eftir u.þ.b. fjórar vikur, með stöðugum blóðvatnsstyrk að meðaltali u.þ.b. 2.200 ng/ml.

Eftir að gjöf var hætt var helmingunartíminn u.þ.b. 298 klukkustundir, sem að öllum líkindum endurspeglar hægna útskilnað frá öðrum rýmum en blóðvökva.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsað hefur verið hvort ribavírinn berst með sæði. Þétni ribavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þétni þess í sermi. Hinsvegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþétni ribavírins í plasma

Áhrif fæðu

Aðgengi eins skammts af ribavírini til inntöku hækkaði með samtímis gjöf fituríkrar fæðu (AUC_{0-12} 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 ribavírins eða breytingar á sýrustigi. Ekki er vitað hvaða klínískt gildi þessar niðurstöður úr þessari einskammta rannsókn hafa. Í mikilvægri klínískri verkunarrannsókn, fengu sjúklingar fyrirmæli um að taka ribavírinn með fæðu til að ná hámarksstyrk ribavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi

Samkvæmt gögnum sem hafa verið birt þá breyttust lyfjahvörf eins skammts af ribavírinn breyttist (hækkað AUC_{0-12} og C_{max}) hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunar einstaklinga (kreatínín úthreinsun > 90 ml/mínútu). Meðal AUC_{0-12} var þrefalt herra hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 30 ml/mínútu miðað við viðmiðunar einstaklingana. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mínútu var AUC_{0-12} tvöfalt herra miðað við viðmiðunareinstaklingana. Þetta virðist vera vegna minnkunar á dunningsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ribavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi

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

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

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

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

Börn

Ribavírinn í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

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

Ribavírinn í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

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

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ribavirin

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

Rannsókn á eiturverkunum á rottuunga, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ribavirinu frá 7 til 63 dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamspýngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í heild hafi breytingarnar verið tölfraðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir allar skammtastærðir og hjá kvendýrum eftir tvo stærstu skammtana. Engar meinafræðilegar breytingar komu fram á beinvef. Áhrif af ribavirinu komu hvorki fram á taugaatferlisþroska né kynþroska. Plasmabíttni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

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

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

Erfðafræðilegar rannsóknir á eiturvirkni hafa sýnt fram á að ribavirin veldur erfðafræðilegum eitrunum. Ribavirin 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 erfðabreytingar hafa átt sér stað breiðast þær ekki út með karlkyns kynfrumum.

Hefðbundnar krabbameinsrannsóknir á nagdýrum þar sem lækisfræðileg áhrif voru lítil miðað við rannsóknarstuðull 0,1 hjá rottum og 1 hjá músum) bentu til að ribavirin er ekki æxlismyndandi. Að auki í 20 vikna krabbameinsrannsókn þar sem notað var heterozygous p53 (+/-) músalíkan, mynduðust ekki æxli vegna ribavírins við hámarks þolanlegan skammt 300 mg/kg (magni í blóðvökva u.þ.b.

2,5 miðaða við magn hjá mönnum). Þessar rannsóknir benda til að hugsanlega krabbameinsáhrif ribavírins á menn séu ólíkleg.

Ribavirin og interferon

Þegar ribavirin var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b, olli ribavirin 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

Kalsíumvetnisfosfat
Kroskarmellósinatríum
Povidón
Magnesíumsterat

Hylki

Títantvíoxíð (E171)
Gelatína

Áletrun hylkis

Gljálakk
Títantvíoxíð (E171)
Indigo carmine

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

6.5 Gerð íláts og innihald

Ribavirin Teva hylki eru í þynnum sem gerðar eru úr pólývínýlklóríð (PCV)/pólýetýlen (PE)/pólývínýlíden klóríð (PVC)-þynnpakkningum

Pakkningar með 84, 112, 140 og 168 hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningar stæðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Stiensweg 5
2031GA Haarlem Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/509/001 – 84 hylki
EU/1/09/509/002 – 112 hylki
EU/1/09/509/003 – 140 hylki
EU/1/09/509/004 – 168 hylki

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. mars 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16.janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR 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 VÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Teva Pharma SLU
C/C, nº 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

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

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

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka 4. Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (ESUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

Áætlun um áhættustjórnun

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISBÍLL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir 84, 112, 140, 168 hörð hylki

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva 200 mg hörð hylki
ríbavírín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg af ríbavíríni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

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

EXP

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/509/001 (84 hylki)
EU/1/09/509/002 (112 hylki)
EU/1/09/509/003 (140 hylki)
EU/1/09/509/004 (168 hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLUNDRALETRI**

Ribavirin Teva 200 mg hörð hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

IC:
SI:
NB:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Innri umbúðir (þynnupakkning)

1. HEITI LYFS

Ribavirin Teva 200 mg hörð hylki
ríbavirin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ribavirin Teva 200 mg hörð hylki ríbavírinn

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Ribavirin Teva inniheldur virka efnið ríbavírinn. Lyfið stöðvar fjölföldun lifrabólguveiru C. Ekki má nota Ribavirin Teva eitt og sér.

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

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

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

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

Ef þú ert ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Ribavirin Teva

Ekki má taka Ribavirin Teva

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

Leitið ráða hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi áður en Ribavirin Teva er notað ef þú:

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavírinni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“).
- ert með **barn á brjósti**

- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- ef þú ert með einhverja **blóðkvilla**, þar með talið blóðleysi (lág blóðgildi), meðfætt dvergkornablóðleysi (thalassemia) og sigðkornablóðleysi.

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Börn

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

Að auki hafa eftirfarandi tilfelli komið fram hjá sjúklingum sem nota Ribavirin Teva:

Blóðlýsa: Ribavirin Teva getur valdið niðurbroti á safnum blóðkornum sem veldur blóðleysi sem getur valdið skertri hjartastarfsemi og versum einkennum hjartasjúkdóms.

Blóðfrumnafæð: Ribavirin Teva getur valdið fækkun á fjölda blóðflagna og hvítra og rauðra blóðkorna þegar það er notað í samsetningu með peginterferon.

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

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

Leitaðu **tafnalaust** læknishjálpar ef þú færð einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og öndunarferfiðleika, mæði eða ofsakláða) meðan á meðferð stendur.

Segu lækninum frá því ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstagjöf“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstagjöf“).
- ef þú hefur verið með **hjartasjúkdóm** eða ert með hjartasjúkdóm.
- ert með annan **lifrarkvilla** auk lifrabólgu C sýkingar.
- ert með **nýrnakvilla**.
- ert með **HIV** (human immunodeficiency virus) eða hefur einhvern tíma haft aðra kvilla í ónæmiskerfinu.

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

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

Notkun hjá börnum og unglingum

Ef barnið vegur minna en 47 kg eða getur ekki gleypst hylki þá er ribavírinn mixtúra fáanleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Ribavirin Teva

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

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

Áminning: Lestu kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Ribavirin Teva áður en samsett meðferð er hafin.

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

- **Stúlka eða kona** á barneignaraldri:

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

- **Karlinn**

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

Ekki kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri þarf konan að gangast undir þungunarpróf mánaðarlega og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta þarf að ræða við lækinn (sjá kaflann „Ekki má taka Ribavirin Teva“).

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

Akstur og notkun véla

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

meðferðarinnar.

Ribavirin Teva inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Ribavirin Teva

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins:

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

Takið ekki stærri skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Læknirinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamspyngdar þinnar eða barnsins þinnar.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Ribavirin Teva er háð líkamspyngd, sjúklings og lyfjunum sem notuð eru samhliða.

Notkun hjá börnum og unglingum

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

Ribavirin Teva-skammtar miðað við þyngd í samsettri meðferð með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum eldri en 3 ára og unglingum		
Ef barnið/unglingurinn vegur (kg)	Venjulegur sólarhrings-skammtur Ribavirin Teva	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 skammta fyrir fullorðna	

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

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

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Takið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Ribavirin Teva

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirlið,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásargjörn hegðun, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að ógna lífi annarra,
- dofi eða náladofi,
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu,
- slæmur magaverkur, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, verkur í mjóðaki 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.

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

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

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

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

- fækkun blóðsorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skynlegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna svo kallaðra eitilfrumna sem ráðast gegn sýkingum, minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), of mikill sykurlæsi eða þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði, alvarlegt blóðleysi, sveppa- eða bakteríusýkingar, grátur, æsingur, minnisleysi, minnisskerðing, taugaveiklun, óeðlileg hegðun, árásargjörn hegðun, reiði, ringlun, áhugaleysi, geðrænir kvillar, skapsveiflur, óeðlilegar draumfarir, löngun til að skaða sjálfan sig, syfja, svefnerfiðleikar, kyndeyfð eða getuleysi, svimi (tilfinning um að hringnúast),
- þokasýn eða óeðlileg sjón, erting í auga, augnverkur eða sýking, þurr eða tárbot augu, breytingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnaveiklun, frunsur (herpes simplex), bragðmissir, tap á bragðskyni, blæðingar í góm eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, bólga í gómum, tannvandamál, mígreni, öndunarfarasýkingar, skútubólga, 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, lifrarástækkun, ólga í maga, tíð þvaglát, meiri þvagmyndun en venjulega, þvagfærasýking, óeðlilegt þvag,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, sársaukafullar tíðablæðingar, eggjastokka- eða leggangakvillar, verkur í brjóstum, stinningarvandamál,
- óeðlileg áferð á hári, þrymlabólur, liðbólga, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), ofsakláði, aukið eða minnkað snertiskyn, naglakvilli, sinadráttur, dofi eða náladofi, verkur í útlimum, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, 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 aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

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

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

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

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

- sjálfsvíg
- heilablóðfall (heilæða sjúkdómar).

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

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

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

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

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

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða þirringur, ógleði, vanlíðan, skapsveiflur, þreyta, erfiðleikar við að festa svefn og halda samfelldum svefni, veirusýking, þróttleysi,

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

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

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

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

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

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

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

- vanmyndunarbólðleysi, rauðkornskímfrumnafæð (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum); þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars í óvenjulegri þreytu og orkuleysi,

- ranghugmyndum, sýkingu í efri og neðri öndunarvegi,
- bólgu í brisi,
- alvarlegum útbrotum sem geta fylgt blöðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum (regnbogaroðasótt (erythema multiforme), Stevens Johnson heilkenni), drep í húðþekju (blöðrum og flögnun efsta lags húðarinnar).

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

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

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

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

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

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

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

- lýstarleysi,
- aukverkur,
- fækkun CD4 eítelfrumna,
- afbrigðileg fituumbrot,
- lifrabólga,
- verkir í útlimum,
- candida sveppasýking í munni (þruska),
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ribavirin Teva

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Ribavirin Teva

Virkt innihaldsefni er ribavírín 200 mg.

Önnur innihaldsefni eru kalsíumvetnisfosfat, kroskarmellósaatrium, povidón, magnesíumsterat.

Hylkið sjálft inniheldur títantvíoxíð (E171) og gelatín. Þentaðir stafir á hylkinu innihalda gljálakk, títantvíoxíð (E171) og indigo carmine.

Útlit Ribavirin Teva og pakkningastærðir

Ribavirin Teva er hvítt, ógegnsett, hart hylki merkt með bláu bleki.

Ribavirin Teva fæst í mismunandi pakkningastærðum sem innihalda 84, 112, 140 eða 168 hylki til að gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Læknirinn mun ávísa þér viðeigandi pakkningarstærð.

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Hollandi

Þanaleiðandi

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Ungverjalandi

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Hollandi

Teva Pharma SLU

C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 2000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873490

Polska

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

France

Teva Santé
Tel: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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

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