

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Mylan 200 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 200 mg ribavirine.

Hulpstof met bekend effect: elke harde capsule bevat 15 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte, opake body met de opdruk “riba/200” in groen, en een witte, opake cap met de opdruk “riba/200” in groen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ribavirine Mylan is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C en mag alleen worden gebruikt als onderdeel van een combinatiebehandeling met interferon alfa-2b (volwassenen, kinderen (van 3 jaar en ouder) en adolescenten). Ribavirine mag niet als monotherapie worden toegepast.

Er is geen informatie beschikbaar wat betreft de veiligheid of werkzaamheid van ribavirine in combinatie met andere vormen van interferon (d.w.z. andere dan alfa-2b).

Raadpleeg tevens de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van interferon alfa-2b voor de receptuurinformatie van het betreffende product.

Niet eerder behandelde patiënten

Volwassen patiënten (18 jaar en ouder): Ribavirine Mylan is geïndiceerd, in combinatie met interferon alfa-2b, voor de behandeling van niet eerder behandelde volwassen patiënten met alle vormen van chronische hepatitis C (met uitzondering van genotype 1, zonder leverdecompensatie, met verhoogde serumspiegels van alanine-aminotransferase (ALAT), die positief hebben getest voor serum HCV-RNA. (Zie rubriek 4.4.)

Paediatrische patiënten (kinderen met de leeftijd van 3 jaar en ouder en adolescenten): Ribavirine Mylan is geïndiceerd voor gebruik, in combinatie met interferon alfa-2b, voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen en adolescenten van 3 jaar of ouder met chronische hepatitis C van alle genotypen, met uitzondering van genotype 1, zonder leverdecompensatie, die positief hebben getest voor serum HCV-RNA.

Bij het besluit om de behandeling al dan niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te overwegen dat de combinatietherapie groeivermindering kan veroorzaken, die bij sommige patiënten irreversibel kan zijn. De beslissing om al dan niet te behandelen dient op individuele basis te worden genomen (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie eerdere behandeling niet heeft geholpen

Volwassen patiënten: Ribavirine Mylan is geïndiceerd, in combinatie met interferon alfa-2b, voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die vroeger hebben gereageerd op

monotherapie met interferon alfa (met normalisatie van de ALAT-spiegel aan het einde van de behandeling), maar die vervolgens een recidief doormaakten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en gemonitord worden door een arts die ervaring heeft in de behandeling van chronische hepatitis C.

Ribavirine Mylan moet gebruikt worden in combinatie met interferon-alfa-2b.

Zie ook de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van interferon-alfa-2b voor specifieke informatie over het voorschrijven van dat product.

Dosering

De dosis Ribavirine Mylan wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (Tabel 1). Ribavirine dient elke dag samen met voedsel oraal toegediend te worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Volwassen patiënten:

Ribavirine Mylan moet worden gebruikt in combinatie met interferon alfa-2b (3 miljoen internationale eenheden [MIE] per week).

De toegediende therapie moet gebaseerd zijn op de verwachte werkzaamheid en veiligheid van de combinatiebehandeling voor iedere patiënt afzonderlijk (zie rubriek 5.1).

Tabel 1 Dosis Ribavirine Mylan op basis van lichaamsgewicht		
Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis Ribavirine Mylan	Aantal capsules van 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 - 105	1200 mg	6 ^c
>105	1400 mg	7 ^d

a: 2 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 3 's avonds

c: 3 's ochtends, 3 's avonds

d: 3 's ochtends, 4 's avonds

Ribavirine in combinatie met interferon alfa-2b:

Op basis van de resultaten van klinische onderzoeken wordt het aangeraden patiënten ten minste zes maanden te behandelen. Tijdens die klinische onderzoeken waarbij patiënten gedurende één jaar werden behandeld, was het onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertoonden na zes maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet), een blijvende virologische respons zouden ontwikkelen (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

Duur van de behandeling - Niet eerder behandelde patiënten

- **Andere dan genotype 1:** De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten bij patiënten met negatief HCV-RNA na zes maanden behandeling moet gebaseerd zijn op andere prognostische factoren (bijv. leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

Duur van de behandeling – bij herbehandeling

- Genotype 1 : Behandeling dient gedurende zes maanden te worden voortgezet (dit betekent een totaal van een jaar) bij patiënten met een negatieve HCV-RNA na zes maanden behandeling.
- Andere dan genotype 1: De beslissing om de behandeling tot één jaar voort te zetten bij patiënten met negatief HCV-RNA na zes maanden behandeling moet gebaseerd zijn op andere prognostische factoren (bijv. leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose).

Pediatrische patiënten:

Opmerking : Voor patiënten die minder dan 47 kg wegen of die geen capsules kunnen doorslikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar die zonodig moet worden gebruikt:

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis Ribavirine Mylan bepaald op basis van het lichaamsgewicht, en de dosis interferon-alfa-2b op basis van het lichaamsoppervlak.

Toe te dienen dosis voor pediatrische patiënten bij combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b:

In klinische studies die bij deze populatie werden uitgevoerd, werden ribavirine en interferon alfa-2b toegediend in doses van respectievelijk 15 mg/kg/dag en 3 miljoen internationale eenheden (MIE)/m² driemaal per week (Tabel 2).

Tabel 2 Pediatrische dosis Ribavirine Mylan op basis van het lichaamsgewicht, bij gebruik in combinatie met interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten		
Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis ribavirine	Aantal capsules van 200 mg
47 - 49	600 mg	3 capsules ^a
50 - 65	800 mg	4 capsules ^b
>65	Zie doseringstabel voor volwassenen (Tabel 1)	

^a1 's ochtends, 2 's avonds

^b2 's ochtends, 2 's avonds

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 2 of 3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

Dosisaanpassing voor alle patiënten

Als ernstige bijwerkingen of afwijkingen van de laboratoriumwaarden optreden tijdens de behandeling met Ribavirine Mylan en interferon alfa-2b, dienen indien nodig de doses van elk product te worden aangepast tot de bijwerkingen afnemen. Richtlijnen voor dosisaanpassing werden tijdens klinische onderzoeken ontwikkeld (zie Richtlijnen voor dosisaanpassing, **Tabel 3**). Aangezien therapietrouw het resultaat van de behandeling kan beïnvloeden, moet de dosis de aangewezen standaarddosis zoveel mogelijk benaderen. De mogelijke negatieve impact van een dosisverlaging van ribavirine op de werkzaamheid van de behandeling mag niet worden uitgesloten.

Tabel 3 Richtlijnen voor dosisaanpassing bij combinatietherapie op basis van laboratoriumparameters

<u>Laboratoriumwaarden</u>	Verlaag alleen de dagelijkse dosis Ribavirine Mylan (zie opmerking 1) als:	Verlaag alleen de dosis interferon alfa-2b (zie opmerking 2) als:	Stop met de combinatietherapie wanneer de onderstaande testwaarde gemeld wordt:**
Hemoglobine	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Volwassenen: Hemoglobine bij: patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte Pediatrische patiënten: niet van toepassing (zie rubriek 4.4)	$\geq$ hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)		< 12 g/dl na 4 weken met een verlaagde dosis
Leukocyten	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofielen	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Bloedplaatjes	-	Volwassenen < $50 \times 10^9/l$ Pediatrische patiënten < $70 \times 10^9/l$	Volwassenen < $25 \times 10^9/l$ Pediatrische patiënten < $50 \times 10^9/l$
Bilirubine - directe	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^{**}$
Bilirubine - indirecte	> 5mg/dl	-	Volwassenen > 4 mg/dl Pediatrische patiënten > 5 mg/dl (voor > 4 weken)
Serum creatinine	-	-	> 2,0 mg/dl
Creatinineklaring	-	-	Stop met Ribavirine Mylan als $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/minuut}$
Alanine aminotransferase (ALAT)/ Aspartaat aminotransferase (ASAT)	-	-	2 x uitgangswaarde en > 10 x ULN^{**} of 2 x uitgangswaarde en > 10 x ULN^{**}

* Upper limit of normal (boven grens van de normale waarde)

** Raadpleeg de SmPC voor interferon alfa-2b voor informatie over dosisaanpassing of staking van de behandeling

Opmerking 1: Bij volwassen patiënten bedraagt de eerste dosisverlaging van Ribavirine Mylan 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij deze patiënten dient de dosis met 400 mg/dag te worden verlaagd). Zonodig kan de dosis Ribavirine Mylan nog eens met 200 mg/dag worden verlaagd. Patiënten voor wie de dosis Ribavirine Mylan wordt verlaagd tot 600 mg/dag, dienen 's ochtends één capsule van 200 mg en 's avonds twee capsules van 200 mg in te nemen.

Bij kinderen en adolescenten die worden behandeld met Ribavirine Mylan in combinatie met interferon alfa-2b, dient de dosis Ribavirine Mylan te worden verlaagd tot 7,5 mg/kg/dag.

Opmerking 2:

Bij volwassenen, kinderen en adolescenten die worden behandeld met Ribavirine Mylan in combinatie met interferon alfa-2b, dient de dosis interferon alfa-2b met de helft te worden verlaagd.

Speciale patiëntengroepen

Gebruik bij nierinsufficiëntie: De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met nierinsufficiëntie als gevolg van een reductie van de schijnbare klaring bij deze patiënten (zie rubriek

5.2). Derhalve wordt aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voor de behandeling met Ribavirine Mylan wordt ingesteld. Patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut mogen niet behandeld worden met Ribavirine Mylan (zie rubriek 4.3). Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden opgevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van anemie. Als het serumcreatinine tot > 2 mg/dl stijgt (**Tabel 3**), moeten Ribavirine Mylan en interferon alfa-2b worden stopgezet.

Gebruik bij leverinsufficiëntie: Er treedt geen farmacokinetische interactie op tussen ribavirine en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Daarom is een dosisaanpassing van Ribavirine Mylan niet nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het gebruik van ribavirine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of gedecompenseerde cirrose (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij ouderen (≥ 65 jaar): Er blijkt geen significant leeftijdgebonden effect te zijn op de farmacokinetiek van ribavirine. Niettemin moet, net als bij jongere patiënten, de nierfunctie worden geëvalueerd voor de behandeling met Ribavirine Mylan wordt ingesteld (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (patiënten jonger dan 18 jaar): Ribavirine Mylan mag gebruikt worden in combinatie met interferon alfa-2b bij kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten. De keuze van de formulering is gebaseerd op de karakteristieken van elke patiënt afzonderlijk (zie rubriek 4.1). De veiligheid en werkzaamheid van Ribavirine Mylan met gepegyleerd interferon of andere vormen van interferon (d.w.z. geen alfa-2b) werden bij deze patiënten niet geëvalueerd.

Patiënten met HCV/HIV co-infectie: Patiënten die een behandeling met NRTI krijgen in combinatie met ribavirine en interferon alfa-2b kunnen een verhoogd risico lopen op mitochondriale toxiciteit, lactatacidose en leverdecompensatie te ontwikkelen (zie rubriek 4.4). Zie eveneens de desbetreffende productinformatie voor antiretrovirale geneesmiddelen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Ribavirine Mylan mag niet opgestart worden tot een rapport van een negatieve zwangerschapstest is verkregen, vóór het opstarten van de therapie.
- Borstvoeding.
- Een voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een ernstige, verzwakkende medische toestand.
- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie, patiënten met creatinineklaring < 50 ml/minuut en/of onder hemodialyse.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-classificatie B of C) of gedecompenseerde levercirrose.
- Hemoglobiнопатієн (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie). Het starten van de behandeling met peginterferon-alfa-2b is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en cirrose en een Child-Pugh score van ≥ 6 hebben.

Kinderen en adolescenten:

- Bestaan van of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

Vanwege gelijktijdige toediening met interferon-alfa-2b:

- Auto-immune hepatitis; voorgeschiedenis van auto-immuunziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische effecten en centrale zenuwstelsel (CZS):

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden bij sommige patiënten waargenomen gedurende de combinatietherapie met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk

tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten, behandeld met Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b, werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4% versus 1%) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornis, manie, verwardheid en wijzigingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gemonitord te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b stop te zetten, en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

Patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen: Indien een behandeling met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een passende individuele diagnose en behandeling van de psychiatrische aandoening zijn gegarandeerd.

Het gebruik van Ribavirine en interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met bestaande of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verslavingsproblematiek:

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verslechtering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten: Groei en ontwikkeling:

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, komen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor. De langetermijngegevens die beschikbaar zijn bij kinderen die zijn behandeld met de combinatietherapie met gepegyleerd interferon/ribavirine zijn indicatief voor aanzienlijke groeivertraging. 32 procent (30/94) van de proefpersonen vertoonde 5 jaar na voltooiing van de therapie >15 percentiel daling in lengte-voor-leefijdpercentiel (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

De langetermijn gegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21% (n=20) van de kinderen, ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. 14 van deze kinderen bereikten de uiteindelijke volwassen lengte; het bleek dat 12 ervan 10 tot 12 jaar na het einde van de behandeling nog steeds een lengtetekort >15percentiel vertoonden.

Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen:

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei induceerde die bij sommige patienten leidde tot een verminderde lengte.

- Het risico dient afgewogen te worden tegen de ziektekenmerken bij het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals HIV co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispurt, om het risico op remming van de groei te verminderen. Hoewel de gegevens beperkt zijn, werden er in de 5-jarige observationele follow-upstudie geen aanwijzingen gezien voor langetermijneffecten op de seksuele rijping.

Uit de resultaten van klinische onderzoeken is gebleken dat het gebruik van ribavirine als monotherapie niet werkzaam is; Ribavirine mag daarom niet als monotherapie gebruikt worden. De veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie werden uitsluitend bepaald voor het gebruik van ribavirine-capsules in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b oplossing voor injectie.

Alle patiënten uit geselecteerde chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie voordat ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. De geldende behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

Hemolyse: Een daling van de hemoglobinespiegels tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 14% van de volwassen patiënten en 7% van kinderen en adolescenten die behandeld werden met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken. Alhoewel ribavirine geen directe cardiovasculaire effecten induceert, kan anemie geassocieerd met Ribavirine, leiden tot een verslechtering van de hartfunctie of een exacerbatie van de symptomen van coronaire aandoeningen, of beide. Ribavirine Mylan moet daarom met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voorafgaand aan de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gemonitord worden tijdens de behandeling; als er verslechtingen optreden, moet de behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculair: Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige aritmieën moeten nauwlettend gemonitord worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartproblemen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een electrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Acute overgevoeligheid: Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bijv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet Ribavirine Mylan onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Oculaire afwijkingen: Ribavirine wordt gebruikt in combinatie met alfa-interferonen. Retinopathie, waaronder bloedingen van de retina, exsudaten in de retina, papiloedeem, optische neuropathie en occlusie van de retinale arterie of vene die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen zijn in zeldzame gevallen gemeld na behandeling in combinatie met alfa-interferonen. Alle patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling een oogonderzoek te ondergaan. Iedere patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Patiënten met een reeds bestaande oogaandoening (bijv. diabetische of hypertensieve retinopathie) dienen regelmatig oftalmologisch onderzocht te worden tijdens de combinatietherapie met alfa-interferonen. De combinatietherapie met alfa-interferonen dient gestaakt te worden bij patiënten die nieuwe oogaandoeningen ontwikkelen of bij wie bestaande aandoeningen verergeren.

Leverfunctie: Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gemonitord worden. Stop de behandeling bij patiënten die een verlenging van de stollingsparameters ontwikkelen, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Mogelijke verergering immunosuppressie: Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en ribavirine met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was omkeerbaar binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale therapie en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van deze behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten:

Ongeveer 12 tot 21% van de kinderen die met Ribavirine en interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd) behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4% vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Voordat met een behandeling met interferon-alfa-2b kan worden gestart, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en indien een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd) mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met Ribavirine en interferon-alfa-2b en tijdens de behandeling met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

HCV/HIV Co-infectie:

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose:

Voorzichtigheid is geboden bij HIV-positieve patiënten die gelijktijdig met HCV besmet zijn en die een behandeling met een nucleosideremmer van omgekeerde transcriptase (NRTI) krijgen (voornamelijk ddI en d4T) in combinatie met interferon-alfa-2b/ribavirine. Artsen moeten de HIV-positieve populatie die een NRTI-behandeling krijgt, nauwgezet controleren op markers van mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose wanneer ribavirine wordt toegediend. In het bijzonder:

- gelijktijdige toediening van Ribavirine Mylan en didanosine wordt niet aanbevolen wegens het risico op mitochondriale toxiciteit (zie rubriek 4.5).
- gelijktijdige toediening van Ribavirine Mylan en stavudine dient vermeden te worden om het risico op verhoogde mitochondriale toxiciteit te beperken.

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en gevorderde cirrose hebben:

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en gevorderde cirrose hebben en hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en overlijden. Toeslag van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze deeltjes verhogen. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gemonitord, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische afwijkingen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gemonitord worden bij deze populatie van patiënten (zie rubriek 4.2 en onder “Laboratoriumtesten” en rubriek 4.8).

Patiënten die met ribavirine en zidovudine worden behandeld, lopen een verhoogd risico om anemie te ontwikkelen; daarom wordt gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen:

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (N = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie ook de desbetreffende Samenvatting van de Productkenmerken van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om toxiciteit bij de combinatie Ribavirine en peginterferon-alfa-2b te overlappen.

Dentale en periodontale stoornissen: Dentale en periodontale stoornissen die kunnen leiden tot tandverlies werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moet hen worden aangeraden hun mond nadien grondig te spoelen.

Laboratoriumbepalingen: De standaard hematologiebepalingen en het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met Ribavirine Mylan als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

- Hemoglobine Volwassen: ≥ 12 g/dl (vrouwen); ≥ 13 g/dl (mannen)
Kinderen en adolescenten: ≥ 11 g/dl (meisjes); ≥ 12 g/dl (jongens)
- Trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofielen $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Deze laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de behandeling uitgevoerd worden, en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: Vrouwelijke patiënten moeten maandelijks een routinezwangerschapstest ondergaan tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden erna. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten moeten maandelijks een routinezwangerschapstest ondergaan tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden erna (zie rubriek 4.6).

De urinespiegel kan stijgen tijdens de therapie met Ribavirine Mylan als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gemonitord worden bij gepredisposeerde patiënten.

Gebruik bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen: Elke Ribavirine Mylan capsule bevat 15 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties studies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

De resultaten van *in vitro* onderzoeken die gebruik maakten van microscooppreparaten van zowel de mens als de rat, toonden geen cytochroom-P450 enzym-gemedieerd metabolisme van ribavirine.

Ribavirine inhibeert de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat ribavirine leverenzymen induceert. Daarom is het vermogen tot interacties op basis van de P450-enzymen minimaal.

Ribavirine kan interfereren met het azathioprine-metabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van gepegyleerde alfa-interferonen en ribavirine met azathioprine dient te worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van ribavirine met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Er werden geen interactieonderzoeken gedaan met ribavirine en andere geneesmiddelen, wel met peginterferon-alfa-2b, interferon-alfa-2b en antacida.

Interferon-alfa-2b: Er werden geen farmacokinetische interacties tussen Ribavirine en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b vastgesteld in een farmacokinetisch onderzoek met multiple doses.

Antacida: De biologische beschikbaarheid van ribavirine 600 mg werd gereduceerd door een gelijktijdige toediening met een antacidum dat magnesium, aluminium en simeticon bevat; AUC_{0-12} verminderde met 14%. Het is mogelijk dat de verlaagde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten is aan een vertraagde doorgang van ribavirine of een gewijzigde pH. Deze interactie wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Nucleosideanalogen: Het gebruik van nucleosideanalogen alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactaatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt ribavirine *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactaatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bijv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Ribavirine Mylan en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactaatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Exacerbatie van anemie veroorzaakt door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het voorschrift voor de behandeling van HIV, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een voorschrift voor de behandeling van antiretrovirale combinatietherapie (ART) indien deze al is ingesteld. Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

Door de lange halfwaardetijd blijven interacties mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor ribavirine) na stopzetting van de therapie met Ribavirine Mylan (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen aanwijzingen dat ribavirine interageert met non-nucleoside remmers van omgekeerde transcriptase of met proteaseremmers.

In de literatuur zijn tegenstrijdige bevindingen gerapporteerd met betrekking tot gelijktijdige toediening van abacavir en ribavirine. Sommige gegevens suggereren dat patiënten met een HIV/HCV co-infectie die abacavir-bevattende ART krijgen kans hebben op een lagere responsratio bij behandeling met gepegyleerd interferon en ribavirine. Voorzichtigheid is geboden wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten: Ribavirine Mylan mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten (zie rubriek 5.3). Therapie met Ribavirine Mylan mag niet gestart worden totdat een rapport van een negatieve zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk vóór het opstarten van de therapie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende vier maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinematige zwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode. Indien de patiënt toch zwanger raakt tijdens de behandeling of binnen vier maanden na het einde van de behandeling, moet zij geïnformeerd worden over het grote teratogene risico van ribavirine voor de foetus.

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners: Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij partners van mannelijke patiënten die Ribavirine Mylan gebruiken (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Ribavirine accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is niet bekend of ribavirine dat voorkomt in sperma, zijn potentiële teratogene of genotoxische effecten zal uitoefenen op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoeveel gegevens omtrent ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de man een behandeling met ribavirine onderging, geen verhoogd risico op malformatie aantoonde in vergelijking met de algemene populatie, noch een specifiek patroon van malformatie, moeten mannelijke patiënten of hun vruchtbare vrouwelijke partners toch het advies krijgen om een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens de behandeling met Ribavirine Mylan en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling. Mannen van wie de partner zwanger is moeten het advies krijgen een condoom te gebruiken om de vrijgave van ribavirine bij de partner te beperken.

Zwangerschap:

Het gebruik van Ribavirine Mylan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding:

Het is onbekend of ribavirine uitgescheiden wordt in de moedermelk. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling gestart wordt.

Vruchtbaarheid:

Preklinische gegevens:

- **Vruchtbaarheid:** In dierproeven veroorzaakte ribavirine reversibele effecten op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).
- **Teratogeniciteit:** Er werd aangetoond dat ribavirine een significant teratogeen en/of embryocide vermogen vertoont bij alle diersoorten waarbij voldoende onderzoeken werden gedaan; dit treedt op bij doses die slechts een twintigste van de aanbevolen dosis voor de mens bedragen (zie rubriek 5.3).
- **Genotoxiciteit:** Ribavirine induceert genotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ribavirine Mylan heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kan het echter een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden dat ze moeten vermijden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Volwassen patiënten:

De veiligheid van Ribavirine capsules is beoordeeld op grond van gegevens uit vier klinische onderzoeken met patiënten die niet eerder met interferon behandeld werden ("interferon-niet eerder behandelde" patiënten): in twee onderzoeken werd Ribavirine capsules in combinatie met interferon-

alfa-2b bestudeerd, en in de andere twee onderzoeken werd Ribavirine capsules in combinatie met peginterferon-alfa-2b bestudeerd.

Patiënten die behandeld worden met interferon-alfa-2b en ribavirine na vroeger een recidief doorgemaakt te hebben na therapie met interferon of patiënten die behandeld worden gedurende een kortere periode, hebben waarschijnlijk een beter veiligheidsprofiel dan dat hieronder beschreven wordt.

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 4** zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassen niet eerder behandelde patiënten die behandeld werden gedurende 1 jaar en uit postmarketing ervaring. Een aantal bijwerkingen die doorgaans worden toegeschreven aan interferontherapie maar die gemeld zijn in verband met hepatitis C therapie (in combinatie met ribavirine) zijn ook vermeld ter informatie in **Tabel 4**. Zie ook de SPC's van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferonen-monotherapie. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Ribavirine in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faringitis
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Injectieplaatsinfectie, infectie van de onderste luchtwegen
Zelden:	Pneumonie*
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Common:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie*
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteem-aandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angioedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypocalciëmie, dehydratie, verhoogde eetlust, dorst
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, angst, emotionele labiliteit, slapeloosheid
Vaak:	Zelfmoordgedachten, psychose, agressief gedrag,

	verwardheid, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, apathie, abnormaal dromen, huilen
Soms:	Zelfmoordpoging, paniekaanval, hallucinatie
Zelden:	Bipolaire stoornis*
Zeer zelden:	Zelfmoord*
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, verandering van de psychische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, verstoorde concentratie
Vaak:	Amnesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypoesthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)*
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, oogirritatie, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking, droge ogen
Zelden:	Retinale bloedingen*, retinopathieën (waaronder maculair oedeem)*, occlusie van de retinale arterie*, occlusie van de retinale vene*, neuritis optica*, papiloedeem*, verlies van gezichtscherpte of gezichtsveld*, exsudaten in de retina
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo, gehoorstoornis/-verlies, tinnitus, oorpijn
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitatie, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Cardiomyopathie, aritmie*
Zeer zelden:	Cardiale ischemie*
Niet bekend:	Pericardiale effusie*, pericarditis*
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, flush
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspnoe, hoest
Vaak:	Epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiele pneumonitis*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn
Vaak:	Ulceratieve stomatitis, stomatitis, mondulceratie, colitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, gastro-esofageale reflux*, glossitis, cheilitis, abdominale distensie, bloedend tandvlees, gingivitis, dunne stoelgang, tandaandoening, constipatie, flatulentie
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis

Zeer zelden:	Ulceratieve colitis
Niet bekend:	Periodontale aandoening, dentale aandoening, pigmentatie van de tong
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hepatomegalie, geelzucht, hyperbilirubinemie*
Zeer zelden:	Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecie, pruritus, droge huid, rash
Vaak:	Psoriasis, verergerde psoriasis, eczeem, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, erythemateuze rash, nachtzweeten, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rabdomyolyse*, myositis*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie*
Zeer zelden:	Nefrotisch syndroom*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen:</u> amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, dysmenorroe, pijnlijke borsten, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening. <u>Bij mannen:</u> impotentie, prostatitis, erectiestoornis. Seksuele disfunctie (niet gespecificeerd)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsontsteking, injectieplaatsreactie, vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, malaise, injectieplaatspijn, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem
Zelden:	Injectieplaatsnecrose
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

* Omdat ribavirine altijd voorgeschreven wordt in combinatie met een alfa-interferon, en omdat het niet mogelijk is om de exacte frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen uit postmarketing gebruik te kwantificeren, zijn de vermelde frequenties afkomstig uit klinische onderzoeken waarin ribavirine gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b (gepegyleerd of niet-gepegyleerd).

Een afname van de hemoglobineconcentratie van > 4 g/dl werd waargenomen bij 30% van de patiënten die met Ribavirine en peginterferon-alfa-2b behandeld werd en bij 37% van de patiënten die met Ribavirine en interferon-alfa-2b behandeld werd. Tot 14% van de volwassen patiënten en 7% van de kinderen en adolescenten die met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b behandeld werd, vertoonde een daling van de hemoglobineconcentratie onder 10 g/dl.

De meeste gevallen van anemie, neutropenie en trombocytopenie waren mild (WHO-graad 1 of 2). Er waren enkele gevallen van ernstigere neutropenie bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis Ribavirine capsules in combinatie met peginterferon-alfa-2b (WHO-graad 3: 39 van

186 [21%]; en WHO-graad 4: 13 van 186 [7%]); leukopenie met WHO-graad 3 werd eveneens gemeld bij 7% van deze behandelingsgroep.

Een stijging van de urinezuurspiegels en de spiegels van indirecte bilirubine als gevolg van hemolyse werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken, maar de spiegels normaliseerden binnen 4 weken na het beëindigen van de therapie. Van deze patiënten met verhoogde urinezuurspiegels ontwikkelden zeer weinig patiënten die met de combinatie behandeld werden klinische jicht, en dit vereiste geen aanpassing van de behandeling of uitsluiting van de klinische onderzoeken.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:

Voor patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn en Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b krijgen, waren andere bijwerkingen (die niet gemeld werden bij mono-geïnfecteerde patiënten) die gemeld werden in de studies met een frequentie van > 5%: orale candidiase (14%), verworven lipodystrofie (13%), verlaagde CD4-lymfocyten (8%), verminderde eetlust (8%), verhoogde gamma-glutamyltransferase (9%), rugpijn (5%), verhoogde bloedamylase (6%), verhoogd melkzuur in het bloed (5%), cytolytische hepatitis (6%), verhoogde lipase (6%) en pijn in de ledematen (6%).

Mitochondriale toxiciteit:

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose zijn gemeld bij HIV-positieve patiënten die een NRTI-behandeling kregen in combinatie met ribavirine voor een gelijktijdige infectie met HCV (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumwaarden voor patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn:

Hoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwamen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, kon het merendeel onder controle gehouden worden door dosisaanpassing en vereiste het zelden vroegtijdige stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Hematologische afwijkingen werden vaker gemeld bij patiënten die Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen in vergelijking met patiënten die Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een daling in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten, en werd een daling in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten die Ribavirine capsules in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen. Anemie (hemoglobine < 9,4 g/dl) werd gemeld bij 12% (23/194) van de patiënten die behandeld werden met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b.

Daling in CD4-lymfocyten:

Behandeling met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b werd geassocieerd met dalingen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De daling in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosisvermindering of stopzetten van de behandeling. Het gebruik van Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b had geen merkbaar negatief effect op de controle van HIV-viremie tijdens de behandeling of de follow-up. Beperkte veiligheidsgegevens (N = 25) zijn beschikbaar bij gecombineerde patiënten met aantallen CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie ook de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid om de toxiciteit bij de combinatie Ribavirine en peginterferon-alfa-2b te overlappen.

Pediatrische patiënten:

In combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en Ribavirine, was bij 25% van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk

aan het bijwerkingenprofiel bij volwassenen, hoewel er bij kinderen een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met gepegyleerd interferon-alfa-2b en Ribavirine die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele daling in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van de uitgangswaarde respectievelijk 15 en 8 percentielen), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3^e percentiel bij 70% van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde daling in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20% van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3^e percentiel). 94 van de 107 kinderen werden in de 5-jarige langetermijn-follow-upstudie opgenomen. De effecten op de groei waren minder bij kinderen die 24 weken waren behandeld dan bij kinderen die 48 weken waren behandeld. Van vóór de behandeling tot het einde van de langetermijn-follow-up onder kinderen die 24 of 48 weken waren behandeld, namen de lengte-voor-leeftijdpercentielen met 1,3 resp. 9,0 percentielen af. 24 % van de kinderen (11/46) die 24 weken waren behandeld en 40 % van de kinderen (19/48) die 48 weken waren behandeld, had vanaf vóór de behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up een percentiele daling van > 15 in de lengte-voor-leeftijd in vergelijking met de baselinepercentielen vóór de behandeling. Bij 11 % van de kinderen (5/46) die 24 weken waren behandeld en 13 % van de kinderen (6/48) die 48 weken waren behandeld, werd een percentiele daling waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd van de baseline vóór behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up. Voor gewicht, vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up, namen de gewicht-voor-leeftijd percentielen af met 1,3 resp. 5,5 percentielen onder de kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. Voor BMI namen de BMI-voor-leeftijd percentielen van vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up af met 1,8 resp. 7,5 percentielen bij kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. De afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de lange termijn follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd. De afname in lengte, gewicht en BMI Z-scores die tijdens de behandelingsfase werden waargenomen in vergelijking met een normatieve populatie, was aan het einde van de langetermijn-follow-up bij kinderen die 48 weken waren behandeld niet geheel hersteld (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80%), hoofdpijn (77%), neutropenie (33%), vermoeidheid (30%), anorexie (29%) en erytheem op de injectieplaats (29%). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen was mild tot matig. Bij 7% (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1%), pijn in een extremiteit (1%), hoofdpijn (1%), neutropenie (1%) en pyrexie (4%). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie waren nervositeit (8%), agressie (4%), boosheid (2%), depressie/depressieve stemming (4%) en hypothyreoïdie (3%), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

In combinatie met interferon-alfa-2b

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar, behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en Ribavirine, heeft 6% de behandeling beëindigd wegens bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten dezelfde als dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij kinderen een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-up periode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44^e percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48^e percentiel). Twintig (21%) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van

de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). 14 van deze kinderen bereikten de uiteindelijke volwassen lengte; het bleek dat 12 ervan 10 tot 12 jaar na het einde van de behandeling nog steeds een lengtetekort > 15 percentiel vertoonden. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met interferon alfa-2b en Ribavirine is een remming van de groei waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een lagere uiteindelijke volwassen lengte. In het bijzonder was de afname in gemiddelde lengte percentiel vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de lange termijn follow-up het meest prominent bij kinderen in de prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4% versus 1%) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30% van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit de twee multicenter klinische onderzoeken waarbij Ribavirine met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b werd gebruikt bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gemeld zijn tijdens klinische onderzoeken met Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkeninfectie, otitis media, sinusitis, tandabces, influenza, orale herpes, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak:	Hypothyroïdie
Vaak:	Hyperthyroïdie, virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie, verhoogde eetlust, verminderde eetlust
Vaak:	Hypertriglyceridemie, hyperuricaemia
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, slapeloosheid, emotionele labiliteit
Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressie, verwardheid, affectie labiliteit, gedragsstoornis, agitatie, somnambulisme, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, angst, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid

Vaak:	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms:	Conjunctiva hemorrhagie, oog pruritus, keratitis, gezichtsvermogen wazig, fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Vaak:	Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Bleekheid, flush
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspnoe, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faringolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, diarree, nausea
Vaak:	Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, afteuze stomatitis, dyspepsie, cheilose, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Leverfunctie abnormaal
Soms:	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecie, rash
Vaak:	Pruritis, fotosensibiliteitsreactie, maculopapuleuze rash, eczeem, hyperhidrose, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, droge huid, erytheem, blauwe plekken
Soms:	Pigmentatieaandoening, atopische dermatitis, huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Pijn in extremiteit, rugpijn, spiercontractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie, proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen:</u> amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening. <u>Bij mannen:</u> pijn aan de testes
Soms:	<u>Bij vrouwen:</u> dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsontsteking, injectieplaatsreactie, injectieplaatserytheem, injectieplaatspijn, vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, malaise, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, oedeem, pijn, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, droogheid op de injectieplaats, het koud hebben
Soms:	Borstongemak, aangezichtspijn, injectieplaatsverharding

Onderzoeken	
Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Vaak:	Gescheurde huid
Soms:	Kneuzing

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met ribavirine /peginterferon-alfa-2b waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een daling in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubinewaarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd een totale dosis van 10 g Ribavirine (50 x 200 mg capsules) en 39 MIE interferon-alfa-2b (13 subcutane injecties van 3 MIE elk) die een patiënt in een zelfmoordpoging in één dag innam. De patiënt werd gedurende twee dagen in een urgentiekamer geobserveerd; er werden tijdens deze periode geen bijwerkingen ten gevolge van de overdosering waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Direct werkend antiviraal agens, nucleosiden en nucleotiden, m.u.v. remmers van omkeerbare transcriptase, ATC-code: J05A B04.

Werkingsmechanisme

Ribavirine (Ribavirine Mylan) is een synthetisch nucleosideanaloog dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend.

Farmacodynamische effecten

De orale formuleringen van Ribavirine als monotherapie werden bestudeerd als een behandeling voor chronische hepatitis C in verschillende klinische onderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat Ribavirine als monotherapie geen effect had op de eliminatie van het hepatitisvirus (HCV-RNA) of op de verbetering van de leverhistologie na 6 tot 12 maanden behandeling en 6 maanden follow-up.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen populatie

Het gebruik van Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b werd geëvalueerd in een aantal klinische onderzoeken. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze onderzoeken hadden chronische hepatitis C bevestigd door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 30 IE/ml), een leverbiopsie die overeenstemt met een histologische diagnose van chronische hepatitis zonder andere oorzaak voor de chronische hepatitis en een afwijkend ALT-gehalte in het serum.

Niet eerder behandelde patiënten

In drie onderzoeken werd het gebruik van interferon bij niet eerder behandelde patiënten bestudeerd; twee met Ribavirine + interferon-alfa-2b (C95-132 en I95-143) en één met Ribavirine + peginterferon-alfa-2b (C/I98-580). In alle gevallen duurde de behandeling één jaar, met een follow-up-periode van zes maanden. De aanhoudende respons aan het einde van de follow-up-periode bleek aanzienlijk hoger te zijn door de toevoeging van Ribavirine capsules aan interferon-alfa-2b (41% versus 16%, $p < 0,001$).

In klinisch onderzoek C95-132 en I95-143 bleek de combinatietherapie van Ribavirine + interferon-alfa-2b significant effectiever te zijn dan interferon-alfa-2b als monotherapie (een verdubbeling van de aanhoudende respons). De recidiefratio werd ook verlaagd door combinatietherapie. Dit gold voor alle HCV-genotypen, met name genotype 1; de recidiefratio verminderd werd met 30% in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

In klinisch onderzoek C/I98-580 werden 1.530 niet eerder behandelde patiënten gedurende één jaar behandeld met één van de volgende combinatiebehandelingsvoorschriften:

- Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) (n = 511).
- Ribavirine (1000/1200 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week gedurende één maand gemonitord door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) (n = 514).
- Ribavirine (1000/1200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (9 MIE driemaal per week) (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van Ribavirine + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) significant effectiever dan de combinatie van Ribavirine en interferon-alfa-2b, met name bij patiënten met een infectie van genotype 1. De aanhoudende respons werd zes maanden na stopzetting van de behandeling geëvalueerd door middel van de responsratio.

Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De responsratio's in dit onderzoek bleken echter ook afhankelijk te zijn van de dosis Ribavirine die in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b toegediend werd. Bij de patiënten die > 10,6 mg/kg Ribavirine (dosis van 800 mg voor een gemiddelde patiënt van 75 kg) kregen, ongeacht genotype of virusbelasting, waren de responsratio's significant hoger dan bij patiënten die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirine kregen (**Tabel 6**), terwijl de responsratio's bij patiënten die > 13,2 mg/kg Ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 6 Aanhoudende responsratio's met Ribavirine + peginterferon-alfa-2b (op basis van de dosis Ribavirine [mg/kg], het genotype en de virale belasting)

HCV-genotype	Dosis Ribavirine (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotypen	Alle	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotype 1	Alle	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotype 1	Alle	30%	27%	29%

> 600.000 IE/ml	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotype 2/3	Alle	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

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

P0,5/R Ribavirine (1.000/1.200 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 to 0,5 microgram/kg)

I/R Ribavirine (1.000/1.200 mg) + interferon-alfa-2b (3 MIE)

In een afzonderlijke studie kregen 224 patiënten met genotype 2 of 3 1,5 microgram/kg peginterferon alfa-2b eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met 800 mg –1.400 mg p.o. Ribavirine gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1.400 mg toegediend) (**Tabel 7**). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodell 3/4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 7. Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*			
	Ribavirine 800-1.400 mg/dag + peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg eenmaal per week		
	Respons aan het einde van de behandeling	Aanhoudende virologische respons	Recidief
Alle patiënten	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600.000 IE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600.000 IE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	16% (29/186)
≤ 600.000 IE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600.000 IE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Elke patiënt met een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau tijdens het follow-up-bezoek in week 12 en met ontbrekende gegevens tijdens het follow-up-bezoek in week 24 werd beschouwd als een aanhoudende responder. Elke patiënt met ontbrekende gegevens tijdens en na de follow-up in week 12 werd beschouwd als een niet-responder in week 24 van de follow-up.

De 6-maanden behandeling in dit onderzoek werd beter getolereerd dan de één-jaars behandeling in het spilonderzoek met de combinatietherapie, 5% vs. 14% voor stopzetting, 18% vs. 49% voor dosisaanpassing.

In een niet-comparatieve studie kregen 235 patiënten met genotype 1 en lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) 1,5 microgram/kg peginterferon-alfa-2b eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met volgens gewicht aangepast Ribavirine. De totale aanhoudende responsratio na een behandelingsduur van 24 weken was 50%. Een veertig procent van de patiënten (97/235) had niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-waarden in week 4 en week 24 van de behandeling. In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 92% (89/97). De hoge aanhoudende responsratio in deze subgroep van patiënten was geïdentificeerd tijdens een tussentijdse analyse (n=49) en werd prospectief bevestigd (n=48).

Beperkte historische gegevens wijzen erop dat een behandeling gedurende 48 weken kan gepaard gaan met een hogere aanhoudende responsratio (11/11) en met een kleiner risico op recidief (0/11 in vergelijking met 7/96 na 24 weken behandeling).

In een omvangrijke, gerandomiseerde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van twee combinatiebehandelingsvoorschriften van peginterferon-alfa-2b plus Ribavirine [1,5 µg/kg en 1 µg/kg peginterferon-alfa-2b, eenmaal per week subcutaan toegediend, beide gecombineerd met 800 tot 1.400 mg oraal toegediend Ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1.000 tot 1.200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3.070 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C genotype 1. De respons op de behandeling werd bepaald aan de hand van de aanhoudende virologische respons (SVR), gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (zie Tabel 8).

Tabel 8 Virologische respons in behandelingsweek 12, respons aan het einde van de behandeling, recidiefratio* en aanhoudende virologische respons (SVR)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirine	peginterferon-alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirine	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Virologische respons bij patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Respons aan het einde van de behandeling*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidief*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR bij patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA-PCR-analyse, met een onderste bepalinglimiet van 27 IE/ml

Onvoldoende vroege virologische respons in behandelingsweek 12 (niet-waarneembaar HCV-RNA met een afname ten opzichte van de uitgangssituatie van $\leq 2 \log_{10}$) was een criterium voor beëindiging van de behandeling.

De drie behandelingsgroepen vertoonden een vergelijkbare aanhoudende virologische respons. Bij patiënten met een Afro-Amerikaanse achtergrond (een factor die een slechte prognose met zich meebrengt wat betreft eradicatie van HCV) leidde behandeling met peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg) plus Ribavirine tot een betere aanhoudende virologische respons dan de combinatiebehandeling met 1 µg/kg peginterferon-alfa-2b. Bij gebruik van 1,5 µg/kg peginterferon-alfa-2b plus Ribavirine was de aanhoudende virologische respons lager bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met normale ALT-waarden, bij patiënten die in de uitgangssituatie een virale belasting hadden van > 600.000 IE/ml en bij patiënten met een leeftijd van ≥ 40 jaar. Bij blanke patiënten was de aanhoudende virologische respons hoger dan bij Afro-Amerikaanse patiënten. Het terugvalpercentage onder patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling bedroeg 24%.

Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - Niet eerder behandelde patiënten

Virologische respons in week 12 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met ten minste 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA. Virologische respons in week 4 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met ten minste 1 log of als niet-waarneembaar HCV-RNA. Deze tijdstippen (behandelingsweek 4 en behandelingsweek 12) bleken voorspellend te zijn voor aanhoudende respons (**Tabel 9**).

Tabel 9 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/ Ribavirine 800-1.400 mg combinatietherapie						
	Negatief			Positief		
	Geen respons in behandelingsweek	Geen aanhoudende respons	Negatief voorspelbare waarde	Respons in behandelingsweek	Aanhoudende respons	Positief voorspelbare waarde
Genotype 1*						
In week 4*** (n=950)						
HCV-RNA negatief	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatief of ≥ 1 log vermindering van virale belasting	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
In week 12*** (n=915)						
HCV-RNA negatief	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotype 2, 3**						
In week 12 (n= 215)						
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotype 1 worden 48 weken behandeld

** Genotype 2, 3 worden 24 weken behandeld

*** De gepresenteerde resultaten zijn een momentopname. Er kan een patiënt ontbreken of een patiënt kan andere resultaten hebben gehad in week 4 of 12

† De volgende criteria werden gebruikt in het protocol: Indien in week 12 HCV-RNA positief is en < 2log₁₀ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en ≥ 2log₁₀ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie dan wordt HCV-RNA opnieuw getest in week 24 en indien positief wordt de behandeling stopgezet.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV en HIV besmet zijn. De respons op de behandeling in beide studies wordt weergegeven in **Tabel 10**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerde, multicenter studie waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die Ribavirine (800 mg/dag) plus peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) kreeg of een groep die Ribavirine (800 mg/dag) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg gedurende 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden. Studie 2 (P02080) was een gerandomiseerde, single-center studie waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met HIV besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die Ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) plus peginterferon-alfa-2b (100 of 150 µg/kg/week op basis van gewicht) kreeg of een groep die Ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden, behalve voor

patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-up periode van 6 maanden.

Tabel 10 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week)	Ribavirine (800 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIU TIW)	p-waarde ^a	Ribavirine (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon-alfa-2b (100 of 150 ^c µg/week)	Ribavirine (800-1.200 mg/dag) ^d + interferon-alfa-2b (3 MIU TIW)	p-waarde ^b
Alle	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/45)	0,017
Genotype 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	40% (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = drie keer per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-waarde op basis van de chi-square test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week peginterferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week peginterferon-alfa-2b.

d: Ribavirine dosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1.000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1.200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): E27-E36.

Histologische respons

Leverbiopsieën werden verkregen voor en na de behandeling in Studie 1 en waren beschikbaar voor 210 van de 412 patiënten (51%). Zowel de Metavir-score als de Ishak-graad daalden onder de patiënten die behandeld werden met Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b. Deze afname was significant onder de responders (-0,3 voor Metavir en -1,2 voor Ishak) en stabiel (-0,1 voor Metavir en -0,2 voor Ishak) onder de non-responders. In termen van activiteit vertoonde ongeveer 1/3 van de aanhoudende responders verbetering en geen enkele vertoonde verergering. Er werd geen verbetering in termen van fibrose waargenomen in deze studie. Steatose was significant verbeterd bij patiënten die met het HCV-Genotype 3 besmet zijn.

Eerder behandelde patiënten

- Herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling (patiënten die recideerden en bij wie geen effect optrad) met peginterferon-alfa-2b in combinatie met Ribavirine: Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2.293 patiënten met matige tot ernstige fibrose, die niet reageerden op eerdere behandeling met een combinatie van alfa-interferon/ribavirine, herbehandeld met peginterferon-alfa-2b, 1,5 microgram/kg subcutaan, éénmaal per week, in combinatie met een hoeveelheid Ribavirine aangepast aan het gewicht. Het niet reageren op eerdere behandeling werd gedefinieerd als recidief of non-respons (HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling).

Patiënten die HCV-RNA-negatief waren na week 12 van de behandeling zetten de behandeling nog 48 weken voort en werden tot 24 weken na de behandeling gemonitord. Respons week 12 werd gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. Aanhoudende virologische respons (SVR) wordt gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (Tabel 11).

Tabel 11 Responsratio's bij herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling

	Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling				
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
	Respons week 12% (n/N)	SVR% (n/N) 99% CI	Respons week 12% (n/N)	SVR% (n/N) 99% CI	SVR% (n/N) 99% CI
Totaal	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
Aanvankelijk effect					
Recidief	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	32,7 (243/645) 32,8 ; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 37,4 ; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2 ; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7 ; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,8 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (11/17) 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 Fibrose score					
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	38,6 (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
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL >600.000 IE/ml	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1 ; 19,1
HVL ≤600.000 IE/ml	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR: Non-responder is gedefinieerd als serum/plasma HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling. Plasma HCV-RNA is gemeten met een op onderzoek gebaseerde kwantitatieve polymerasekettingreactie bepaling door een centraal laboratorium

*Intent to treat populatie is inclusief 7 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36% (821/2.286) van de patiënten een niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-spiegel na week 12 van de behandeling, gemeten met een op onderzoek gebaseerde test (detectielimiet 125 IE/ml). In deze subgroep was sprake van een aanhoudende virologische responsratio van 56% (463/823). Bij patiënten bij wie de behandeling met niet-gepegyleerd interferon of gepegyleerd

interferon eerder faalde en die negatief waren na week 12 was de aanhoudende responsratio respectievelijk 59% en 50%. Van 480 patiënten met een > 2 log virale reductie maar waarneembaar virus na week 12, zetten 188 patiënten de therapie voort. Bij deze patiënten was de SVR 12%..

Voor patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling met gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine was het minder waarschijnlijk dat ze een week 12 effect bereikten na herbehandeling dan voor patiënten die niet eerder reageerden op niet-gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine (12,4% vs. 28,6%). Als echter een week 12 respons werd bereikt, was er weinig verschil in SVR, ongeacht eerdere behandeling of eerder effect.

- Herbehandeling van patiënten die recidiveerden na een combinatiebehandeling met Ribavirine en interferon-alfa-2b.

Tijdens twee onderzoeken werd het gebruik van de combinatie Ribavirine + interferon-alfa-2b bestudeerd bij patiënten die een recidief doormaakten (C95-144 en I95-145); 345 patiënten met chronische hepatitis die een recidief doormaakten na een vroegere behandeling met interferon werden gedurende zes maanden behandeld met een follow-up-periode van zes maanden. Combinatietherapie met Ribavirine + interferon-alfa-2b resulteerde in een aanhoudende virologische respons die tien keer hoger was dan met interferon-alfa-2b alleen (49% versus 5%, $p < 0,0001$). Dit voordeel werd behouden, ongeacht standaard voorspellende testen voor de respons op interferon-alfa-2b zoals virusconcentratie, HCV-genotype en het histologische stadium.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn - Volwassenen

In twee grote langetermijn follow-up studies werden 1.071 patiënten en 567 patiënten geïncludeerd na behandeling tijdens voorafgaande studies met respectievelijk niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Ribavirine) en gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Ribavirine). Het doel van de studies was het evalueren van de duurzaamheid van aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten. Ten minste 5 jaar langetermijn follow-up werd voltooid na behandeling bij respectievelijk 462 en 327 patiënten. Respectievelijk twaalf van de 492 aanhoudende responders en slechts 3 van de 366 aanhoudende responders recidiveerden tijdens deze studies.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar is 97% (95% CI: 95-99%) voor patiënten die niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Ribavirine) kregen, en 99% (95% CI: 98-100%) voor patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Ribavirine) kregen.

SVR na behandeling van chronische HCV met interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd, met of zonder Ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genozing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Pediatrische patiënten

Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b

Er is een multicenterstudie verricht waaraan werd deelgenomen door kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA; deze proefpersonen werden, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie, gedurende 24 of 48 weken behandeld met 15 mg/kg Ribavirine per dag plus 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ gepegyleerd interferon-alfa-2b eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gemonitord. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52% van het vrouwelijk geslacht, 89% was blank, 67% had HCV-genotype 1 en 63% was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie Ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2b zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 12**.

Tabel 12 Aanhoudende virologische respons (n ^{a,b} (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen		
	n = 107	
	24 weken	48 weken
Alle genotypen	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotype 1	-	38/72 (53%)
Genotype 2	14/15 (93%)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotype 4	-	4/5 (80%)

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 15 mg/kg Ribavirine per dag toegediend in combinatie met 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week gedurende 1 jaar, gemonitord door een follow-up periode van 6 maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57% mannen, 80% blanken, en 78% genotype 1, 64% ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Bij de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie Ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 13**.

Tabel 13 Aanhoudende virologische respons: niet eerder behandelde kinderen en adolescenten	
	Ribavirine 15 mg/kg/dag + 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week
Totale Respons ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-up-periode

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn – Pediatrische patiënten

Ribavirine in combinatie met peginterferon alfa-2b

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrische patiënten met chronische hepatitis C opgenomen na behandeling in een multicenterstudie. Daarvan waren er 63 aanhoudende responders. Het doel van de studie was jaarlijks de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) te evalueren en de impact te beoordelen van de aanhoudende virale negativiteit op de klinische resultaten voor patiënten die aanhoudende responders waren

24 weken na behandeling met 24 of 48 weken peginterferon alfa-2b en ribavirine. Aan het einde van de 5 jaar had 85 % (80/94) van alle geïncludeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrische proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

Ribavirine in combinatie met interferon alfa-2b

Een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie waarin 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten na behandeling in de twee eerder genoemde multicenterstudies werden opgenomen. Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75% (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon-alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon-alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon-alfa-2b en ribavirine is 98% [95% CI: 95%, 100%]. Daarnaast behield 98% (51/52) met normale ALT spiegels bij follow-up week 24, normale ALT spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met Ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde T_{max} = 1,5 uur), gemonitord door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,05, 3,73 en 79 uur). De absorptie is uitgetuigd waarbij ongeveer 10% van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65%, wat te wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de AUC na toediening van eenmalige doses van 200-1.200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasmaproteïnen.

Distributie

Het transport van ribavirine in de non-plasmacompartimenten werd het meest uitgebreid bestudeerd in de rode bloedcellen; dit blijkt vooral te verlopen via een e_s -type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type drager is op voldoende alle celtypen aanwezig en kan verantwoordelijk zijn voor het hoge distributievolume van ribavirine. De ratio van totaal bloed:ribavirineconcentraties in het plasma is ongeveer 60:1; de overmaat van ribavirine in totaal bloed komt voor als ribavirinenucleotiden afgezonderd in erythrocyten.

Biotransformatie

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse wat leidt tot een triazol-carboxyzuurmetabooliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazol-carboxylzuurmetaboliëten worden via de nieren uitgescheiden.

Ribavirine bleek een hoge inter- en intra-individuele farmacokinetische variabiliteit te vertonen na toediening van eenmalige orale doses (intra-individuele variabiliteit van ongeveer 30% voor zowel de AUC als de C_{max}), wat te wijten kan zijn aan het uitgebreide first-pass metabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Eliminatie

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige AUC_{12u}-ratio voor herhaalde tot eenmalige toediening. Na orale toediening van 600 mg tweemaal per dag wordt de steady-state verkregen na ongeveer vier weken, waarbij de gemiddelde steady-state plasmaconcentraties ongeveer 2200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op de trage eliminatie vanuit de non-plasmacompartimenten.

Opname in de zaadvloeistof: onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Maar er is een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

Effect van voedsel: De biologische beschikbaarheid van een eenmalige orale dosis ribavirine werd verhoogd door gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd (AUC₀₋₁₂ en C_{max} waren beide met 70% verhoogd). Het is mogelijk dat de verhoogde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten was aan de vertraagde doorgang van ribavirine of een pH-wijziging. Het klinisch belang van de resultaten van dit onderzoek met eenmalige toediening is onbekend. In het belangrijkste klinische onderzoek naar de werkzaamheid kregen patiënten de instructie om ribavirine met voedsel in te nemen om de maximale plasmaconcentratie van ribavirine te bereiken.

Nierfunctie: De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening was gewijzigd (gestegen AUC₀₋₁₂ en C_{max}) bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). Dit lijkt te wijten te zijn aan een vermindering van de schijnbare klaring bij deze patiënten. De concentraties van ribavirine blijven nagenoeg ongewijzigd door hemodialyse.

Leverfunctie: De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening aan patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Bejaarden (≥ 65 jaar): Specifieke farmacokinetische evaluaties werden niet uitgevoerd bij bejaarden. Nochtans was, in een farmacokinetisch populatieonderzoek, niet de leeftijd een sleutelfactor in de kinetiek van ribavirine; de nierfunctie is de bepalende factor.

De farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op basis van een klein aantal serumconcentratiewaarden in vier gecontroleerde klinische onderzoeken. Het ontwikkelde klarringsmodel toonde aan dat het lichaamsgewicht, het geslacht, de leeftijd en het serumcreatinine de belangrijkste covarianten waren. Bij mannen was de klaring ongeveer 20% hoger dan bij vrouwen. De klaring steeg in functie van het lichaamsgewicht en nam af boven de leeftijd van 40 jaar. Het klinische belang van de effecten van deze covarianten op de klaring van ribavirine lijkt beperkt te zijn wegens de grote overige variabiliteit waarmee geen rekening werd gehouden in het model.

Pediatrische patiënten:

Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Ribavirine en peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C zijn geëvalueerd tijdens een klinisch onderzoek. Voor kinderen en adolescenten die een op hun lichaamsoppervlak gebaseerde dosering van 60 µg/m² peginterferon-alfa-2b per week kregen, werd voorspeld dat de log-getransformeerde geschatte verhouding van blootstelling tijdens het doseringsinterval 58% (90% CI: 141-177%) hoger zou zijn dan de waarde die was waargenomen bij volwassen patiënten die 1,5 µg/kg/week kregen. De farmacokinetische gegevens van Ribavirine (dosisgenormaliseerd) die uit dit onderzoek naar voren kwamen, waren gelijk aan de gegevens die het resultaat waren van een eerder onderzoek naar Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten en bij volwassenen.

Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Ribavirine capsules en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 14**. De farmacokinetische eigenschappen voor Ribavirine en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 14. Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor interferon-alfa-2b en Ribavirine capsules wanneer toegediend aan kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Interferon-alfa-2b 3 MIE/m² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor Ribavirine; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor interferon-alfa-2b

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ribavirine: Ribavirine is embryotoxisch of teratogeen of beide, in doses die veel lager liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens, bij alle diersoorten waarmee onderzoeken werden uitgevoerd. Malformaties van de schedel, het verhemelte, de ogen, de kaken, de ledematen, het skelet en de gastro-intestinale tractus werden gerapporteerd. De incidentie en de ernst van de teratogene effecten namen toe bij dosisverhoging. De overleving van de foetussen en het nageslacht was verminderd.

In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten vertoonden jongen die gedoseerd werden vanaf postnatale dag 7 tot 63 met 10, 25 en 50 mg/kg ribavirine een dosisafhankelijke daling in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte daling in lichaamsgewicht, kruin-stuitlengte en botlengte. Op het einde van de herstelperiode waren veranderingen aan het scheenbeen en dijbeen minimaal maar toch wel algemeen statistisch significant in vergelijking met controles bij mannelijke ratten bij alle dosisniveaus en bij vrouwelijke ratten die gedoseerd werden met de twee hoogste doses in vergelijking met controles. Er werden geen histopathologische effecten op het bot waargenomen. Er werden geen effecten van ribavirine op de neurogedrags- of reproductieve ontwikkeling waargenomen. De plasmaconcentraties die bij jonge ratten werden bereikt, waren lager dan de plasmaconcentraties bij mensen bij de therapeutische dosis.

De erythrocyten zijn het belangrijkste doelwit voor de toxiciteit van ribavirine in dierproeven. Anemie treedt kort na de aanvang van de therapie op, maar is snel reversibel na stopzetting van de behandeling.

In onderzoeken gedurende 3 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testis en het sperma te bestuderen, traden bij doses van 15 mg/kg of hoger afwijkingen op in het sperma. Deze doses leidden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan die die bereikt wordt bij de mens in therapeutische doses. Na stopzetting van de behandeling, trad een nagenoeg volledig herstel op van de door ribavirine geïnduceerde testiculaire toxiciteit binnen één of twee spermatogene cycli (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteitsonderzoek toonde aan dat ribavirine enige genotoxische activiteit vertoont. Ribavirine was actief in de Balb/3T3 *in vitro* transformatietest. Genotoxische activiteit werd waargenomen in de muislymfoomtest, en bij doses van 20-200 mg/kg in de muismicronucleustest. De dominant letale test bij ratten was negatief, wat erop wijst dat eventuele mutaties bij de rat niet werden overgedragen via de mannelijke gameten.

Uit conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren met lage blootstelling in vergelijking met humane blootstelling onder therapeutische condities (factor 0,1 bij ratten en 1 bij muizen) is geen gezwelverwekkende activiteit van ribavirine gebleken. Bovendien produceerde ribavirine in een carcinogeniciteitsonderzoek gedurende 26 weken in het heterozygote p53(+/-) muismodel geen tumoren

bij de maximaal getolereerde dosis van 300 mg/kg (blootstellingsfactor in het plasma van ongeveer 2,5 in vergelijking met humane blootstelling). Deze studies wijzen erop dat een carcinogeen vermogen van ribavirine bij de mens onwaarschijnlijk is.

Ribavirine plus interferon: Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de therapie gerelateerde verandering was een reversibele milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Povidon

Capsulewand:

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Opdruk op de capsule:

Schellak
Propyleenglycol
Ammoniakwater, geconcentreerd
IJzeroxide geel (E172)
Indigotine (E132)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Fles: 36 maanden
Blisterverpakking: 36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles: Bewaren beneden 30 °C.
Blisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ribavirine Mylan capsules worden verpakt in:

Fles van high density polyethyleen (HDPE), afgesloten met een kinderveilige schroefdop van polypropyleen.

Verpakkingen met 84, 112, 140 en 168 capsules.

Blisterverpakkingen:

Kartonnen doosje met 56 of 168 harde capsules in PVC/Aclar – Aluminiumfolieblisterverpakkingen.

Geperforeerde blisterverpakkingen:

Kartonnen doosje met 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 harde capsules in PVC/Aclar – geperforeerde aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 Juni 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Geactualiseerde gegevens over dit medicijn kunt u inzien op de website van de European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAEKOMEN
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

- **Voorwaarden of beperkingen opgelegd aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ten aanzien van de aflevering en het gebruik**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

- **Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel**

Niet van toepassing

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

PSURs

De vergunninghouder zal periodieke veiligheidsrapporten voor dit product indienen in overeenstemming met de eisen weergegeven in de lijst van Europese Unie referentie data (EURD lijst) zoals bedoeld in artikel 107c(7) van Richtlijn 2001/83/EC en gepubliceerd op de Europese geneesmiddelen webportal.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ribavirine Mylan 200 mg, harde capsules
Ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke harde capsule bevat 200 mg ribavirine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56x1 harde capsules
84x1 harde capsules
112x1 harde capsules
140x1 harde capsules
168x1 harde capsules
56 harde capsules
84 harde capsules
112 harde capsules
140 harde capsules
168 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Fles: Bewaren beneden 30 °C.

Blisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ribavirine Mylan harde capsules

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Mylan 200 mg, harde capsules
Ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke capsule bevat 200 mg ribavirine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 harde capsules
112 harde capsules
140 harde capsules
168 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITEERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFDELING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRILLEN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC/Aclar® - Aluminium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Mylan 200 mg, harde capsules
Ribavirine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Generics [UK] Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Ribavirine Mylan 200 mg, harde capsules ribavirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Ribavirine Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ribavirine Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ribavirine Mylan bevat het werkzame bestanddeel ribavirine. Ribavirine Mylan stopt de vermenigvuldiging van veel virustypen, waaronder het hepatitis C-virus. Ribavirine Mylan mag niet worden gebruikt zonder interferon alfa-2b; m.a.w. Ribavirine Mylan mag dus niet alleen worden gebruikt.

Niet eerder behandelde patiënten:

De combinatie van Ribavirine Mylan met interferon alfa-2b wordt gebruikt om patiënten met chronische hepatitis C-infectie (HCV-infectie) van 3 jaar en ouder te behandelen. Voor kinderen en adolescenten die minder dan 47 kg wegen, is een drankformulering beschikbaar.

Eerder behandelde volwassen patiënten:

De combinatie van Ribavirine Mylan met interferon alfa-2b wordt gebruikt om volwassen patiënten met chronische hepatitis C te behandelen, die voordien hebben gereageerd op een behandeling met een alfa-interferon alleen, maar nadien teruggevallen zijn.

Er is geen informatie beschikbaar wat betreft de veiligheid of werkzaamheid van Ribavirine Mylan in combinatie met gepegyleerd interferon andere vormen van interferon (d.w.z. andere dan alfa-2b).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Neem Ribavirine Mylan **niet in** als één van de onderstaande punten op u of het kind dat u verzorgt van toepassing is en **informeer uw arts**.

- U bent **allergisch** (overgevoelig) voor ribavirine of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger of van plan zwanger te worden** (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”).
- U geeft **borstvoeding**.
- U heeft **hartproblemen** gehad gedurende de afgelopen 6 maanden.
- U verkeert in een ernstige medische toestand waardoor u erg zwak bent.

- U heeft een ernstige **nierziekte** en/of bent onder hemodialyse.
- U heeft een ernstige **leveraandoening**, afgezien van chronische hepatitis C.
- U heeft een **bloedaandoening**, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie, sikkelcelanemie.
- U heeft auto-immune hepatitis of andere problemen met uw **immuunsysteem**.
- U gebruikt andere geneesmiddelen die uw immuunsysteem (dat u tegen infecties en sommige andere ziekten beschermt) onderdrukken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar oud mogen niet behandeld worden met combinatietherapie met Ribavirine Mylan en alfa-interferon indien er sprake is of is geweest van een ernstige zenuwziekte of psychische aandoening, zoals ernstige depressie, zelfmoordgedachten of een zelfmoordpoging.

Ter herinnering: lees de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” van de bijsluiter van interferon-alfa-2b alvorens u begint met de combinatiebehandeling met dit geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u start met het gebruik van Ribavirine Mylan.

Zoek **onmiddellijk** medische hulp als u symptomen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt (zoals moeilijkheden met ademen, piepende ademhaling of netelroos) terwijl u deze behandeling krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 47 kg wegen:

Het gebruik van Ribavirine Mylan harde capsules wordt afgeleid. Ribavirine kan als drank beschikbaar zijn voor kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar die minder dan 47 kg wegen.

Stel uw arts op de hoogte als u, of het kind waarvoor u zorgt:

- een volwassene bent die last heeft of heeft gehad van een ernstige **zenuwziekte of psychische aandoening**, verwardheid, bewusteloosheid, of **zelfmoordgedachten** heeft gehad of een **zelfmoordpoging** heeft gedaan, of als u **verslaafd** bent geweest (bijv. aan alcohol of drugs);
- ooit een **depressie** heeft gehad of verschijnselen ontwikkelt die geassocieerd zijn met depressie (bijv. gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid, enz.) tijdens de behandeling met Ribavirine Mylan (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”);
- een vrouw bent/is die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”);
- een **man** bent/is wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”);
- een ernstige **hartaandoening** heeft gehad of een hartziekte heeft;
- ouder bent dan **65 jaar** of **nierproblemen** heeft;
- een **ernstige ziekte** heeft of heeft gehad;
- **schilddklierproblemen** heeft.

Tijdens combinatiebehandeling met Ribavirine Mylan en een alfa-interferon, zijn **tand- en tandvleesaandoeningen** gemeld die kunnen leiden tot tandverlies,. Bovendien is tijdens langetermijnbehandeling met combinatietherapie met Ribavirine Mylan en een alfa-interferon melding gemaakt van een **droge mond**, welke een schadelijk effect kan hebben op tanden en slijmvliezen van de mond. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten **braken**. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Tijdens de behandeling met Ribavirine Mylan in combinatie met een alfa-interferon, kunnen patiënten te maken krijgen met **oogproblemen** of, in zeldzame gevallen, met zichtverlies. Als u ribavirine krijgt in combinatie met een alfa-interferon, dient u een oogonderzoek naar de huidige staat te ondergaan. Iedere patiënt die klaagt over vermindering of verlies van zicht, moet direct een volledig

oogonderzoek ondergaan. Patiënten met al bestaande oogandoeningen (zoals diabetische of hypertensieve retinopathie) moeten regelmatig een oogonderzoek krijgen tijdens behandeling met ribavirine en een alfa-interferon. Combinatiebehandeling met ribavirine en een alfa-interferon dient gestopt te worden bij patiënten die nieuwe of verergerde oogandoeningen ontwikkelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Het gebruik van Ribavirine Mylan harde capsules wordt afgeraden voor kinderen onder de 3 jaar. Ribavirine is als drank beschikbaar voor kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten die minder dan 47 kg wegen.

Ter herinnering: lees de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b voordat u met de combinatiebehandeling begint.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ribavirine Mylan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden nog gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel uw arts of apotheker als u of het kind waar u voor zorgt:

- behandeld wordt met azathioprine in combinatie met ribavirine en gepegyleerde alfa-interferonen en daardoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen kan hebben.
- geïnfecteerd bent/is met zowel het **Humaan Immunodeficiëntievirus** (HIV-positief) als het **Hepatitis C-Virus** (HCV) en behandeling ondergaat met (een) HIV-remmer(s) – [nucleoside analoge reverse transcriptase remmer (NRTI), en/of hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART)]:
 - Het gebruik van Ribavirine Mylan in combinatie met alfa-interferon en (een) HIV-remmer(s) kan leiden tot een verhoogde kans op lactaatacidose, leverfalen en het ontstaan van bloedafwijkingen (vermindering van het aantal rode bloedcellen, die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infecties bestrijden en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd).
 - Wat betreft **zidovudine** of **stavudine** is het niet zeker of Ribavirine Mylan de werking van deze geneesmiddelen zal veranderen. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om zeker te zijn dat de HIV-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt, zal uw arts beslissen of de behandeling met Ribavirine Mylan wel of niet moet worden aangepast. Bovendien zouden patiënten die **zidovudine** samen met **ribavirine** krijgen in combinatie met **alfa-interferonen**, een verhoogd risico kunnen lopen om bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen. Het gebruik van **zidovudine** samen met ribavirine in combinatie met alfa-interferonen wordt daarom afgeraden.
 - In verband met de verhoogde kans op lactaatacidose (een ophoping van melkzuur in het lichaam) en pancreatitis, wordt het gebruik van **ribavirine samen met didanosine** afgeraden en dient het gebruik van **ribavirine samen met stavudine** te worden voorkomen. Gecoïnfekteerde patiënten met een vergevorderde leverziekte die HAART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met alfa-interferon, alleen of in combinatie met ribavirine, kan het risico vergroten in deze subgroep patiënten.

Ter herinnering: lees de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b alvorens u begint met de combinatiebehandeling met Ribavirine Mylan.

Ribavirine Mylan met voedsel en drank

Ribavirine Mylan moet worden ingenomen met voedsel (zie rubriek 3).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Als u **zwanger** bent, mag u Ribavirine Mylan niet innemen. Ribavirine Mylan kan grote schade aan uw ongeboren baby (embryo) toebrengen.

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten dienen **speciale maatregelen** te nemen in verband met hun seksuele activiteiten als er een mogelijkheid tot zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:
U moet voorafgaand aan de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit moet worden besproken met uw arts.
- **Mannen:**
U mag geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een **condoom gebruikt**. Dat verkleint de mogelijkheid dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft.
Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt.
U en uw vrouwelijke partner moeten beide doeltreffende voorbehoedmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met Ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts (zie de rubriek “Neem Ribavirine Mylan niet in”).

Borstvoeding

Als u een vrouw bent die **borstvoeding** geeft, mag u Ribavirine Mylan niet innemen. Stop met het geven van borstvoeding voor u Ribavirine Mylan begint in te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ribavirine Mylan beïnvloedt uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet; interferon-alfa-2b kan echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. U mag daarom geen voertuigen besturen en geen werktuigen of machines bedienen als u moe, slaperig of verward wordt van de behandeling.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ribavirine Mylan bevat lactose

Iedere capsule Ribavirine Mylan bevat een kleine hoeveelheid **lactose**.

Als uw arts u heeft verteld dat u **bepaalde suikers niet verdraagt**, overleg dan met uw arts vóór u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Algemene informatie over het innemen van Ribavirine Mylan:

Als het kind waar u voor zorgt **jonger is dan 3**, mag u dit geneesmiddel niet toedienen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en neem het geneesmiddel zolang als voorgeschreven.

Uw arts heeft de juiste dosis Ribavirine Mylan bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Er zullen **standaard bloedonderzoeken** plaatsvinden om uw bloedwaarden en uw nier- en leverfunctie te controleren.

- Bloedonderzoek zal regelmatig uitgevoerd worden zodat uw arts kan nagaan of de behandeling werkt.
- Op basis van de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal harde capsules dat u of het kind waar u voor zorgt inneemt veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van Ribavirine Mylan voorschrijven en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

De aanbevolen dosering, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

1. Zoek de regel waarop het gewicht van de volwassene of het kind/de adolescent wordt weergegeven.
Ter herinnering: Als het kind jonger is dan 3, mag u dit geneesmiddel niet toedienen.
2. Kijk op dezelfde regel hoeveel harde capsules er ingenomen moeten worden.
Ter herinnering: Als de instructies van uw arts afwijken van de dosering die in de tabel wordt weergegeven, dient u de instructies van uw arts aan te houden.
3. Als u nog vragen heeft over de te gebruiken dosering, raadpleeg dan uw arts.

Ribavirine Mylan harde capsule voor oraal gebruik – dosering op basis van lichaamsgewicht		
Voor een volwassene met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine Mylan	Aantal capsules van 200 mg
< 65	800 mg	2 capsules 's ochtends en 2 capsules 's avonds
65 – 80	1000 mg	2 capsules 's ochtends en 3 capsules 's avonds
81 - 105	1200 mg	3 capsules 's ochtends en 3 capsules 's avonds
> 105	1400 mg	3 capsules 's ochtends en 4 capsules 's avonds
Voor een kind/jongere tot 18 jaar met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine Mylan	Aantal capsules van 200 mg
47 – 49	600 mg	1 capsule 's ochtends en 2 capsules 's avonds
50 – 65	800 mg	2 capsules 's ochtends en 2 capsules 's avonds
> 65	<i>zie de dosis voor volwassenen en het bijbehorende aantal harde capsules</i>	

Neem uw voorgeschreven dosis tijdens de maaltijd met water via mond in. De harde capsules niet fijnkauwen. Voor kinderen en adolescenten die een harde capsule niet kunnen slikken, is Ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Ter herinnering: Ribavirine Mylan mag uitsluitend in combinatie met interferon-alfa-2b worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor volledige informatie de rubriek “Hoe gebruikt u dit middel?” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b.

Als het geneesmiddel interferon gebruikt wordt in combinatie met Ribavirine Mylan, kan het ongebruikelijke vermoeidheid veroorzaken; als u dit geneesmiddel zelf injecteert of het bij een kind injecteert, doe dit dan vóór u gaat slapen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Licht uw arts of apotheker zo spoedig mogelijk in.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u het geneesmiddel bij uzelf injecteert, of als u een kind verzorgt dat Ribavirine Mylan in neemt in combinatie met interferon-alfa-2b, dient u de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in te nemen/toe te dienen. Als een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van de geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Lees de rubriek “Mogelijke bijwerkingen” van de bijsluiter voor interferon-alfa-2b.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel in combinatie met een alfa-interferon bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet al deze bijwerkingen hoeven op te treden, kunnen ze medische aandacht vereisen als ze optreden.

Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze Ribavirine innemen in combinatie met een behandeling met een interferon, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u dringende hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en adolescenten zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeling met Ribavirine in combinatie met interferon-alfa krijgen. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragssymptomen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht. Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 1-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende bijwerkingen opmerkt tijdens de combinatiebehandeling met een alfa-interferon:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten, veranderingen in uw hartslag, flauwte,
- verwardheid, zich depressief voelen, zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- slaap-, denk- of concentratieproblemen,
- hevige buikpijn, zwarte of teerachtige stoelgang, bloed in de stoelgang of de urine, pijn laag in de rug of in de zij,
- pijn of moeilijkheden bij het plassen,
- ernstige neusbloedingen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- stoornissen bij het zien of horen,
- ernstige huiduitslag of roodheid.

De bijwerkingen die genoemd zijn met de combinatie van Ribavirine Mylan harde capsules met een alfa-interferon **bij volwassenen** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), daling van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties), concentratiestoornissen, zich angstig of nerveus voelen, humeurwisselingen, zich depressief of prikkelbaar voelen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen,
- hoest, droge mond, keelontsteking (pijnlijke keel),
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige symptomen, hoofdpijn, misselijkheid, rillingen, virusinfectie, braken, zwakte,
- verlies van eetlust, gewichtsverlies, maagpijn,
- droge huid, irritatie of roodheid op de injectieplaats, haaruitval, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal cellen dat zorgt voor de bloedstolling, ook wel bloedplaatjes genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen, daling van het aantal witte bloedcellen, ook wel lymfocyten genoemd, die infectie helpen tegengaan, verlaging

van de schildklieractiviteit (waardoor u zich moe of depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor verkoudheid en andere symptomen kan toenemen), te veel suiker of urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, laag calciumgehalte in het bloed, ernstige bloedarmoede,

- schimmel- of bacteriële infecties, huilen, rusteloosheid, geheugenverlies, verminderd geheugen, nervositeit, abnormaal gedrag, agressief gedrag, boos worden, zich verward voelen, gebrek aan interesse, mentale stoornis, stemmingsveranderingen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden, zich slaperig voelen, moeilijk slapen, verminderde seksuele lustgevoelens of niet in staat om seks te hebben, vertigo (draaierig gevoel),
- troebel of abnormaal zicht, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, droge of tranende ogen, veranderingen in uw gehoor of stem, oorsuizingen, oorinfectie, oorpijn, koortslip (herpes simplex), verandering van smaak, smaakverlies, bloedend tandvlees of zweertjes in de mond, brandend gevoel op de tong, pijnlijke tong, ontstoken tandvlees, tandproblemen, migraine, luchtweginfecties, sinusitis, neusbloedingen, droge hoest, snelle of moeilijke ademhaling, verstopte neus of loopneus, dorst, tandaandoening,
- hartruis (abnormaal hartslaggeluid), pijn op de borst of borstongemak, zich zwak of omweven voelen, plotselinge roodheid van gezicht en hals, toegenomen transpiratie, hitte intolerantie en overmatig zweten, lage of hoge bloeddruk, palpitaties (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- opgeblazen gevoel, obstipatie, indigestie, winderigheid (flatulentie), toegenomen eetlust, geïrriteerd colon, irritatie van de prostaatklie, geelzucht (gele huid), dunne stoolgang, pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, vergroting van de lever, last van de maag, verhoogde behoefte om te plassen, meer plassen dan gebruikelijk, urineweginfectie, abnormale urine,
- pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, pijnlijke menstruatie, aandoening van de eierstokken of vagina, pijn in de borst, erectieproblemen,
- afwijkende haartextuur, acne, artritis, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), netelroos, verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, nagelaandoening, spierkrampen, gevoelloosheid of tintelend gevoel, pijn aan de ledematen, pijn op de injectieplaats, pijn in de gewrichten, trillende handen, psoriasis, opgezette of gezwollen handen en enkels, overgevoelig voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, rode huid of huidafwijking, opgezwollen gezicht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), gespannen spieren, tumor (niet-gespecificeerd), wankel lopen, vochtgebrek.

Soms gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- horen of zien van dingen die er niet zijn,
- hartaanval, paniekaanval,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie,
- ontsteking van de alveesklie, pijn in botten, suikerziekte (diabetes mellitus),
- spierzwakte.

Zelden gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- stuipen (convulsies),
- longontsteking,
- gewrichtsreuma, nierproblemen,
- onkore ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoïdose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwellen, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- zelfmoord.
- Beroerte (cerebrovasculaire aandoeningen).

Niet bekende bijwerkingen (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),

- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [vloeistof tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf],
- verandering in de kleur van de tong.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen die gemeld zijn bij de combinatie van Ribavirine Mylan met een interferon-alfa-2b-product **bij kinderen en jongeren tot 18 jaar** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), daling van het aantal neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties),
- verlaging van de schildklieractiviteit (waardoor u zich moe of depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor verkoudheid en andere symptomen kan toenemen),
- zich depressief of prikkelbaar voelen, misselijkheid, zich onwel voelen, humeurswisselingen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, virusinfectie, zwakte,
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige symptomen, hoofdpijn, verlies of toename van de eetlust, gewichtsverlies, daling van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, pijn of roodheid op de injectieplaats, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- daling van het aantal cellen dat zorgt voor de bloedstolling, ook wel bloedplaatjes genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen krijgt,
- te veel triglyceriden in het bloed, te veel urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, verhoging van de schildklieractiviteit (wat nervositeit, hitte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, palpiteren, tremoren kan veroorzaken),
- agitatie, boosheid, agressief gedrag, gedragsstoornissen, concentratiestoornissen, emotionele instabiliteit, flauwvallen, zich angstig of nerveus voelen, kouwelijkheid, zich verward voelen, rusteloosheid, zich slaperig voelen, gebrek aan interesse of aandacht, humeurswisselingen, pijn, niet goed slapen, slaapwandelen, zelfmoordpoging, moeite om in slaap te komen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden,
- bacteriële infecties, verkoudheid, schimmelinfecties, abnormaal zicht, droge of tranende ogen, oorinfectie, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, verandering van smaak, veranderingen in uw stem, koortsblaasjes, rood, ontstoken tandvlees, neusbloeding, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoeken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke tong, verstopte neus of loopneus, keelpijn, tandpijn, tandabsces, tandaandoening, vertigo (draaiërig gevoel), zwakte,
- pijn op de borst, flush, palpiteren (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- abnormale leverfunctie,
- zure opstijgingen, rugpijn, bedplassen, obstipatie, maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoolgang,
- moeilijkheden bij het plassen, urineweginfectie,
- pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, aandoening van de vagina, ontsteking van de vagina, pijn aan de teelballen, ontwikkeling van mannelijke lichaamstreken,
- acne, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, toegenomen transpiratie, toegenomen spierbewegingen, gevoelige spier, irritatie of jeuk op de injectieplaats, pijnlijke ledematen, nagelaandoening, gevoelloosheid of tintelend gevoel, bleke huid, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, trillende handen, rode huid of huidafwijking, huidverkleuring, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huidwond, zwelling door ophoping van een teveel aan vocht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), tremor, tumor (niet-gespecificeerd).

Soms gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries,
- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, troebel zicht, slaperigheid, lichtintolerantie, jeukende ogen, aangezichtspijn, ontstoken tandvlees,
- vervelend gevoel op de borst, moeite met ademen, longinfectie, vervelend gevoel in de neus, longontsteking, piepende ademhaling,
- lage bloeddruk,
- vergroting van de lever,
- pijnlijke menstruatie,
- jeuk in het anale gebied (draadwormen of ascariden), uitslag met blaasjes (gordelroos), verminderde gevoeligheid voor aanraking, spiertrillingen, pijn in de huid, bleekheid, schilfering van de huid, roodheid, zwelling.

De poging zichzelf te willen verwonden is ook gemeld bij volwassenen, kinderen en adolescenten.

Ribavirine Mylan in combinatie met een alfa-interferon kan ook de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- aplastische anemie, *pure red cell aplasia* (een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd); dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn,
- wanen,
- bovenste en onderste luchtweginfectie,
- ontsteking van de alvleesklier (pancreas),
- ernstige huiduitslag die gepaard kan gaan met blaasjes in de mond, neus, ogen en andere slijmvliesen (multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom), toxische epidermale necrolyse (blaren en vervelling van de bovenlaag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met Ribavirine Mylan en een alfa-interferonproduct:

- abnormale gedachten, het horen of zien van dingen die er niet zijn, veranderde mentale toestand, verwardheid,
- angioedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel, wat moeite met slikken of ademen kan veroorzaken),
- het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, haren en ruggenmerg aantast),
- vernauwing van de luchtwegen en anafylaxie (een ernstige algemene allergische reactie), constante hoest,
- oogproblemen waaronder beschadiging van het netvlies, obstructie van de slagader van het netvlies, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog, *cotton wool spots* (witte vlekjes op het netvlies),
- gezwollen onderbuik, brandend maagzuur, moeilijke of pijnlijke stoelgang,
- acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), blauwe plekken, ernstige pijn in een ledemaat, pijn in het been of de dij, verminderde beweeglijkheid van de gewrichten, stijfheid, sarcoidose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke of gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Ribavirine Mylan in combinatie met interferon-alfa-2b kan ook leiden tot:

- donkere, troebele of abnormaal gekleurde urine,
- moeite met ademen, veranderingen in uw hartslag, pijn op de borst, pijn in de linker arm, kaakpijn,
- bewustzijnsverlies,
- verlamming, doorzakken, of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

Als u één of meer van deze symptomen hebt, moet u of diegene die u verzorgt onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Voor patiënten die tevens met HCV/HIV besmet zijn en die Ribavirine Mylan in combinatie met peginterferon alfa-2b krijgen, bestaat er een grotere kans op toename van melkzuur, leverfalen en afwijkingen in het bloed (vermindering van rode bloedcellen of van witte bloedcellen, die infecties bestrijden en van stollingscellen, de bloedplaatjes).

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die tevens geïnfecteerd waren met HCV/HIV en ribavirine kregen in combinatie met peginterferon alfa-2b: spruw, veranderingen in de hoeveelheid en verdeling van lichaamsvet, vermindering van het aantal witte bloedcellen, verminderde eetlust, toename van gammaglutamyltransferase (een leverenzym dat verband houdt met beschadigde levercellen), rugpijn, toename van amylase (een enzym in het bloed) en melkzuur, hepatitis, toename van lipase (een enzym dat nodig is voor de opname en vertering van voedingsstoffen in de ingewanden) en pijn in de ledematen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles of de blisterverpakking na "EXP:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Er zijn geen speciale bewaarcondities voor de capsules verpakt in een blisterverpakking.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de capsules er anders uit gaan zien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ribavirine. Elke harde capsule bevat 200 mg ribavirine.
- De andere stoffen in dit middel zijn croscarmellose natrium, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, povidon. De capsulewand bevat gelatine en titaandioxide (E171). De opdruk op de capsule bevat schellak, propyleenglycol, sterk ammoniakwater, kleurstoffen (E172, E132, E171).

Hoe ziet Ribavirine Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De Ribavirine Mylan harde capsule is een witte, opake, harde capsule met opdruk in groene inkt.

De Ribavirine Mylan harde capsule is beschikbaar in verschillende verpakkingsgrootten:

Fles van high density polyethyleen (HDPE), afgesloten met een kinderveilige schroefdop van polypropyleen. Verpakkingen met 84, 112, 140 en 168 capsules.

Blisterverpakkingen:

Kartonnen doosje met 56 of 168 harde capsules in PVC/Aclar – Aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Geperforeerde blisterverpakkingen:

Kartonnen doosje met 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 harde capsules in PVC/Aclar – geperforeerde aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Uw arts zal u de verpakkingsgrootte voorschrijven die het beste is voor u.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 10

България

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ελλάδα

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Tél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707853000
(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd
Tél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: +46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese
Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Annex IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden voor de handelsvergunning

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van de PRAC voor de PSUR voor geneesmiddelen die ribavirine bevatten, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Deze PSUSA bestrijkt een jaarlijkse periode met een Data lock point tot aan 24 juli 2013.

De vergunninghouder heeft een evaluatie ingediend van een signaal van hyperpigmentatie van de tong, zoals gevraagd in de vorige PSUR van Ribavirine. Het aantal gevallen van pigmentatie van de tong zoals tot nu toe gerapporteerd met ribavirine en/of peginterferon-alfa-2b is significant, ook al zijn sommige hiervan onvoldoende gedocumenteerd. Gevallen die in de literatuur zijn gerapporteerd maken over het algemeen melding van het verdwijnen van de klachten na staken van de antivirale therapie (met het langzaam verdwijnen van symptomen), wat duidt op een oorzakelijk verband met het geneesmiddel. Deze evaluatie leidde tot de conclusie dat bi-therapie met ribavirine en peginterferon pigmentatie van de tong kan induceren. De PRAC beveelt daarom aan deze bijwerking op te nemen in rubriek 4.8 van de SmPC van de orale formuleringen van middelen die ribavirine bevatten. De bijsluiter van de verpakking moet dienovereenkomstig aangepast worden.

Bovendien is er opgemerkt dat de volgende bijwerkingen opgenomen moeten worden in de productinformatie van alle middelen die ribavirine bevatten: tinnitus, hypotensie, vasculitis en cerebrovasculaire ischemie. Als zodanig beveelt de PRAC aan dat deze bijwerkingen toegevoegd dienen te worden aan de productinformatie van middelen die deze bijwerkingen nog niet bevatten.

Het CHMP is het eens met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor aanbeveling van de wijziging van de voorwaarden voor de handelsvergunning

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor geneesmiddelen die ribavirine bevatten is het CHMP van mening dat de baten-risicobalans van geneesmiddelen met de werkzame stof ribavirine, positief is onder voorbehoud van de voorgestelde aanpassingen van de productinformatie.

Het CHMP beveelt aan dat de voorwaarden voor de handelsvergunning moeten worden gewijzigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd