

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ribavirine Teva Pharma B.V. tablet bevat 200 mg ribavirine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Licht roze tot roze (met de inscriptie "93" op de ene en "7232" op de andere zijde).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ribavirine Teva Pharma B.V. is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Ribavirine Teva Pharma B.V. is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten) die niet eerder behandeld zijn en die geen leverdecompensatie hebben (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Ribavirine Teva Pharma B.V. moet gebruikt worden als combinatietherapie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden, voor aanvullende informatie over het voorschrijven van dat product en voor verdere aanbevelingen over de dosering bij gelijktijdige toediening met Ribavirine Teva Pharma B.V.

Ribavirine Teva Pharma B.V. tabletten moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Volwassenen:

De aanbevolen dosis en behandelingsduur van Ribavirine Teva Pharma B.V. hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en van het geneesmiddel dat in de combinatie gebruikt wordt. Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden.

In gevallen waarbij geen specifieke dosisaanbeveling wordt gedaan, moet de volgende dosis gebruikt worden:

Gewicht patiënt: < 75 kg = 1000 mg en > 75 kg = 1200 mg.

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Opmerking: bij patiënten die minder dan 47 kg wegen of die geen tabletten kunnen doorslikken is ribavirine drank beschikbaar, dit dient gebruikt te worden indien geschikt.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis ribavirine bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Bijvoorbeeld, de dosering op basis van het lichaamsgewicht met betrekking tot interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in **Tabel 1**. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine gebruikt worden, aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de doseringsrichtlijnen voor ribavirine zoals weergegeven in **Tabel 1**.

Tabel 1 Dosis ribavirine gebaseerd op lichaamsgewicht bij gebruik in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij pediatrische patiënten		
Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis ribavirine	Aantal tabletten van 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg tabletten ^a
50-65	800 mg	4 x 200 mg tabletten ^b
> 65	Zie aanbevolen dosering voor volwassenen	

a: 1 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 2 's avonds

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Dosisaanpassing voor volwassenen

Dosisverlaging van ribavirine is afhankelijk van de initiële ribavirinedosering die afhankelijk is van het geneesmiddel dat in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

Als een patiënt een ernstige bijwerking krijgt die mogelijk gerelateerd is aan ribavirine, dient de ribavirinedosis aangepast te worden of indien nodig te worden stopgezet tot de bijwerking verdwijnt of in ernst afneemt.

Tabel 2 geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen en stopzetting op basis van de hemoglobineconcentratie, hartfunctie en indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 2 Behandeling van bijwerkingen		
Laboratoriumwaarden	Verlaag de dosis ribavirine* als:	Stop met ribavirine als:
Hemoglobine bij patiënten zonder hartziekte	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobine bij patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte	hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)	< 12 g/dl ondanks 4 weken met een verlaagde dosis
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (volwassenen)

* Bij patiënten die een dosis van 1000 mg (< 75 kg) of 1200 mg (> 75 kg) krijgen, moet de dosis ribavirine verlaagd worden naar 600 mg/dag (toegediend als 's ochtends één tablet van 200 mg en 's avonds twee tabletten van 200 mg). Indien de afwijking is verdwenen, kan opnieuw gestart worden met ribavirine 600 mg per dag en verder verhoogd worden naar 800 mg per dag afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts. Een terugkeer naar hogere doseringen wordt echter niet aanbevolen. Bij patiënten die een dosis van 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) of 1400 mg (> 105 kg) krijgen, bestaat de eerste dosisverlaging van ribavirine uit een verlaging met 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De tweede dosisverlaging van ribavirine, indien nodig, bestaat uit een

extra verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis ribavirine tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één tablet van 200 mg en 's avonds twee tabletten van 200 mg.

In geval van een ernstige bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan de geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine, zie de desbetreffende SmPC van deze geneesmiddelen aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de richtlijnen voor dosisaanpassingen en/of stopzetting zoals weergegeven in **Tabel 2**.

Dosisaanpassing voor pediatrische patiënten

Dosisverlaging bij pediatrische patiënten zonder hartziekte volgt dezelfde richtlijnen als bij volwassen patiënten zonder hartziekte met betrekking tot hemoglobinewaarden (**Tabel 2**).

Er zijn geen gegevens over pediatrische patiënten met hartziekte (zie rubriek 4.4).

Tabel 3 geeft richtlijnen voor stopzetting op basis van de indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 3 Behandeling van bijwerkingen	
Laboratoriumwaarden	Stop met ribavirine als:
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met interferon-alfa-2b)
	of > 4 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met peginterferon-alfa-2b)

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen duidelijk leeftijdsgebonden effect op de farmacokinetiek van ribavirine. Toch moet, net als bij jongere patiënten, de nierfunctie bepaald worden vóór de toediening van ribavirine (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (kinderen < 3 jaar en ouder en adolescenten)

Ribavirine mag gebruikt worden in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b (zie rubriek 4.4). De keuze van de formulering van ribavirine is gebaseerd op de eigenschappen van elke patiënt afzonderlijk.

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van ribavirine met direct werkende antivirale middelen bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine worden gebruikt voor verdere doseringsaanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een vermindering van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men behandeling met ribavirine start. Volwassen patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-50 ml/minuut) moeten afwisselende dagelijkse doseringen worden toegediend van 200 mg en 400 mg. Volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/minuut) en patiënten met eindstadium nierziekte (*End Stage Renal Disease [ESRD]*) of patiënten die hemodialyse ondergaan, moet ribavirine 200 mg/dag worden toegediend. **Tabel 4** geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden gevolgd in verband met de ontwikkeling van anemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Tabel 4 Dosisaanpassing voor nierfunctiestoornis bij volwassen patiënten	
Creatinineklaring	Dosis ribavirine (per dag)
30 tot 50 ml/min	Afwisselende doseringen, 200 mg en 400 mg om de andere dag
Minder dan 30 ml/min	200 mg per dag
Hemodialyse (ESRD)	200 mg per dag

Leverfunctiestoornis

Er treedt geen farmacokinetische interactie op tussen ribavirine en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie de desbetreffende SmPC van de geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine gebruikt worden.

Wijze van toediening

Ribavirine Teva Pharma B.V. moet oraal met voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag ribavirine niet gestart worden tot een negatieve uitslag van een zwangschapstest is verkregen onmiddellijk vóór het starten van de therapie.
- Borstvoeding.
- Voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Hemoglobinopathiën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. voor contra-indicaties specifiek voor deze producten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ribavirine moet in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt worden (zie rubriek 5.1). Zie de SmPC van (peg)interferon-alfa voor details over de aanbevelingen voor monitoren en behandelen van de bijwerkingen die hieronder genoemd worden, vóór de start van de behandeling en andere voorzorgsmaatregelen met betrekking tot (peg)interferon-alfa.

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen die samenhangen met de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon-alfa, waaronder:

- Ernstige psychische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enz.)
- Remming van de groei bij kinderen en adolescenten, wat onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten
- Verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH) bij kinderen en adolescenten
- Ernstige oogaandoeningen
- Dentale en periodontale aandoeningen.

Pediatrische patiënten

Indien men besluit om de combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te overwegen dat deze combinatietherapie een remming van de groei veroorzaakte die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten. De beslissing om te behandelen moet per geval genomen worden.

Hemolyse

Een afname 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 moet bijgevolg met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voor de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gevolgd 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 gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een elektrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Teratogeen risico

Voordat de behandeling met ribavirine wordt gestart moet de arts zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten uitvoerig inlichten over het teratogene risico van ribavirine, de noodzaak van effectieve en ononderbroken anticonceptie, de mogelijkheid dat anticonceptiemethodes kunnen falen en de mogelijke gevolgen van zwangerschap tijdens of na behandeling met ribavirine (zie rubriek 4.6). Voor laboratoriumcontrole van de zwangerschap, zie Laboratoriumbepalingen.

Acute overgevoeligheid

Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet ribavirine onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Leverfunctie

Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gevolgd worden. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten. Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men een behandeling met ribavirine start. Als gevolg van substantiële verhogingen in plasmaconcentraties van ribavirine bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis zijn dosisaanpassingen van ribavirine aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Hemoglobineconcentraties moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens behandeling en gecorrigeerd worden indien nodig (zie rubriek 4.2).

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).

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/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. Voor aanvullende gegevens zie rubriek 4.5.

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

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en overlijden. 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 gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische abnormaliteiten 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 cART 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 kan worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en onder "Laboratoriumtesten" en rubriek 4.3).

Patiënten die behandeld zijn met ribavirine en zidovudine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van anemie; daarom wordt het gelijktijdig gebruik van ribavirine met 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 de desbetreffende SmPC 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 dat deze toxiciteit overlapt met die van ribavirine.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologische bepalingen, het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) en zwangerschapstesten moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met ribavirine 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)

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).

De urinezuurspiegel kan stijgen tijdens de therapie met ribavirine als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gevolgd worden bij gepredisponeerde patiënten.

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen

dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De resultaten van *in vitro* onderzoeken die gebruik maakten van microsoompreparaten van zowel de mens als de rat, toonden geen cytochroom-P450 enzym-gemedieerd metabolisme van ribavirine. Ribavirine remt de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat ribavirine leverenzymen induceert. Bijgevolg 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.

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; AUC₀₋₁₂ 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 (bv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Ribavirine 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 vermoegd 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.

Interacties blijven mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor ribavirine) na stopzetting van de therapie met ribavirine door de lange halfwaardetijd (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 die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënte

Ribavirine mag niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Men moet uiterste zorg betrachten in het voorkomen van een zwangerschap (zie rubriek 5.3). Therapie met ribavirine mag niet gestart worden voordat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk voor het starten van de therapie.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinezwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode (zie rubriek 4.4). 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 (zie rubriek 4.4).

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners

Men moet uiterste zorg betrachten om een zwangerschap te voorkomen bij partners van mannelijke patiënten die ribavirine innemen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Ribavirine accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is onbekend of de ribavirine die voorkomt in sperma een potentieel teratogeen of genotoxisch effect zal hebben op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoewel gegevens van 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 geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met ribavirine en gedurende zeven maanden na het einde van de behandeling. Maandelijks moeten routinematige zwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode. Mannen van wie de partner zwanger is, moeten de raad krijgen een condoom te gebruiken om de overdracht van ribavirine naar de partner te beperken.

Zwangerschap

Het gebruik van ribavirine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Ribavirine bleek teratogeen en genotoxisch te zijn in preklinische studies (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ribavirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; andere geneesmiddelen die in combinatie met dit middel worden gebruikt, kunnen echter wel een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden het besturen van een voertuig en het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het opvallendste veiligheidsaspect van ribavirine is hemolytische anemie die optreedt in de eerste weken van de therapie. De hemolytische anemie met ribavirinetherapie kan leiden tot verslechtering van de hartfunctie en/of verergering van reeds bestaande hartziekte. Een verhoging van urinezuur- en indirecte bilirubinewaarden die samenhangen met hemolyse werd ook waargenomen bij sommige patiënten.

De bijwerkingen die in deze rubriek staan, zijn voornamelijk afkomstig van klinische onderzoeken en/of bijwerkingen van spontane meldingen wanneer ribavirine gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor aanvullende bijwerkingen die gerapporteerd zijn met deze producten.

Volwassenen

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b

De veiligheid van ribavirine is beoordeeld op grond van gegevens uit vier klinische onderzoeken onder patiënten die niet eerder met interferon behandeld werden ("interferon-naïeve" patiënten); in twee onderzoeken werd ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b bestudeerd, in twee onderzoeken werd ribavirine 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.

Lijst met bijwerkingen bij volwassenen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek onder volwassen naïeve 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 5. Zie ook de SmPC's van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferon-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. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5 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, faryngitis
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Ondersteluchtweginfecties
Zelden:	Pneumonie*

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelstelaandoeningen	
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
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde arthritis (nieuw of vererft)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angioedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia
Vaak:	Hyperglykemie, hyperuricemie, 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:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, ataxie, tremor, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypoesthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)*
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, neuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, troebel zicht, 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 gezichtsscherpte of gezichtsveld*, exsudaten in de retina*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo, gehoorstoornis/-verlies, tinnitus, oorpijn

Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpatie, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Cardiomyopathie*, aritmie*
Zeer zelden:	Cardiale ischemie*
Niet bekend	Pericardiale effusie*, pericarditis*
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, syncope, flush
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspneu, hoest
Vaak:	Epistaxis, rhinitis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rhinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiële pneumonitis*
Maagdarmstelselaandoeningen	
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, epigastrische 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, nachtzweet, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens Johnson syndrome*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
Skeletstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in de extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rhabdomyolyse*, myositis*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie*
Zeer zelden:	Nefrotisch syndroom*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Bij vrouwen: 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:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, malaise, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

* Omdat ribavirine altijd al voorgeschreven werd 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).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 14 kinderen en adolescenten die met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b behandeld werd, vertoonde een afname 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 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 candidiasis (14%), verworven lipodystrofie (13%), verlaagde CD4-lymfocyten (8%), verminderde eetlust (8%), verhoogde gammaglutamyltransferase (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-alfa15 2b kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een afname in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten, en werd een afname in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten die Ribavirine 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.

Afname in CD4-lymfocyten

Behandeling met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b werd geassocieerd met afnamen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De afname 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 veiligheidsdata (N = 25) zijn beschikbaar bij gecoïnfecteerde patiënten met aantallen CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie de desbetreffende SmPC 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 dat deze toxiciteit overlapt met die van ribavirine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Pedriatische 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 dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatriepatiënten 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 afname in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentielen), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (1^e 3^e percentiel bij 70 % van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde afname in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 26 % 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 afname 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 afname waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf 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 die in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), 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 waren mild tot matig van ernst. 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 bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), 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 klinisch onderzoek met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar, behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en ribavirine, heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een afname in lengte (gemiddelde percentiele afname van de groeisnelheid met 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele afname 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 afname van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele afname van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het einde 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, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van 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 (bv. 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.

Lijst met bijwerkingen bij pediatrie patiënten in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 6** 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 zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6	Bijwerkingen die vaak, zeer vaak en zelden gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b of perinterferon 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, hyperuricemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Depressie, slapeloosheid, emotionele labiliteit
Vaak	Zelfmoordgedachten, agressie, verwardheid, affectie labiliteit, gedragsstoornis, agitatie, somnambulisme, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slaapprobleem, abnormaal dromen, apathie
Soms	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypoesthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	
Vaak	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms	Conjunctieve bloeding, oog pruritus, keratitis, wazig gezichtsvermogen, fotofobie
Evenwichts-, gehoor- en ooraandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Bleekheid, flush
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Vaak	Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faryngolaryngeale pijn
Soms	Piepende ademhaling, neusongemak
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	
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	Pruritus, fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze 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, proteinurie
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 toedieningsproblemen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, prikkelbaarheid
Vaak	Pijn op de borst, oedeem, pijn, het koud hebben
Soms	Borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak	Afname in de groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms	Antithyreoïd-antistof positief
Letsels, interacties en verrichtingen-complicaties	
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 afname 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek onder ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd, een totale dosis van 10 g ribavirine (50 x 200 mg filmomhulde tabletten) 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: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor behandeling van HCV-infecties, ATC-code: J05AP01.

Werkingsmechanisme

Ribavirine is een synthetisch nucleosideanalogon dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor ribavirine in combinatie met andere geneesmiddelen zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend. 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

Ribavirine in combinatie met Directe Antivirale Middelen (DAA):

Zie de SmPC van de desbetreffende DAA voor een volledige beschrijving van de klinische gegevens met een dergelijke combinatie.

Alleen de beschrijving van het gebruik van ribavirine van de oorspronkelijke ontwikkeling met (peg)interferon-alfa-2b is gedetailleerd beschreven in de huidige SmPC:

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b:

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-polymeraseketenreactietest (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 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 werd verminderd met 30% in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

In klinisch onderzoek C/I98-580 werden 1530 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 gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) (n = 514).
- Ribavirine (1000/1200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van ribavirine en 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 geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

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 7), terwijl de responsratio's bij patiënten die > 13,2 mg/kg ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 7 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 > 600.000 IE/ml	Alle	30%	27%	29%
	≤ 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 tot 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 – 1400 mg p.o. ribavirine gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1400 mg toegediend) (Tabel 8). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodell 3/4).

Tabel 8 Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*	
	Ribavirine 800-1400 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)	14% (24/166)
≤ 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 durende 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%. Eenenvierde 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 gepaard kan 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 combinatiebehandelingsvoorkeuren 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 1400 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1000 tot 1200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3070 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 9).

Tabel 9 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
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 bepalingslimiet van 27 IE/ml.

Onvoldoende vroege virologische respons in behandelingsweek 12 (waarneembaar HCV-RNA met een afname ten opzichte van de uitgangssituatie van $< 2 \log_{10}$) 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 ALAT-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 - bij 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 10).

Tabel 10 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1400 mg combinatie therapie

	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 ≥ 2 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.v.t.[†]	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 $< 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $\geq 2 \log_{10}$ 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 11**. 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 11 Aanhoudende virale respons op basis van genotype na ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Studie 1 ^a			Studie 2 ^b		
	Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon- alfa-2b (1,5 µg/kg/ week)	Ribavirine (800 mg/dag) + interferon- alfa-2b (3 MIU TIW)	p- waard e ^a	Ribavirine (800- 1.200 mg/dag) d + peginterferon- alfa-2b (100 of 150 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% (9/43)	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)	47% (7/15)	0,730

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

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chikwadraattest.

b: p-waarde op basis van de chikwadrat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week peginterferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week peginterferon-alfa-2b.
d: Ribavirinedosering 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): F27-F36.

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 recidiveerden en bij wie geen effect optrad) met peginterferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine. Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2293 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 eenmaal 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 gevolgd. 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 12).

Tabel 12 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% BI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% BI	SVR % (n/N) 99% BI
Totaal	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5 ; 23,9
Aanvaardbaar 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	37,7 (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) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1385) 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 (123/1242) 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 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/60) 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	25,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL (> 600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	28,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
LVL (≤ 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 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36% (821/2286) 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 er een aanhoudende virologische responsratio van 56% (463/823). Bij patiënten die 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 recideerden na een combinatiebehandeling met ribavirine en interferon-alfa-2b.

Tijdens twee onderzoeken werd het gebruik van de combinatie ribavirine en 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 en 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 12 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% BI: 95-99%) voor patiënten die niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) kregen, en 99% (95% BI: 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 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 µg/m² gepegyleerd interferon-alfa-2b eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. 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. 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 verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2b zorgvuldig afgewogen te worden (zie subrubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten werden samengevat in **Tabel 13**.

Tabel 13 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, gevolgd door een follow-up periode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57% mannen, 80% blanken, en 78% van het genotype 1, 6,4% ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C.

Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij 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 afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 14**.

Tabel 14 Aanhoudende virologische respons bij 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)	94 (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

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 geïnccludeerde 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 jarige langetermijn-, 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 % BI: 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

In een crossoverstudie met een eenmalige dosis ribavirine bij gezonde volwassen proefpersonen bleken de filmomhulde tablet en drank bio-equivalent te zijn.

Absorptie

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde T_{max} = 1,5 uur), gevolgd door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,45, 173 en 79 uur). De absorptie is uitgebreid waarbij ongeveer 10% van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65%, hetgeen te wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de $AUC_{0-\infty}$ na toediening van eenmalige doses van 200-1.200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5.000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasma proteïnen.

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 type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type drager is op nagenoeg 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 erytrocyten.

Biotransformatie

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse hetgeen leidt tot een triazolcarboxyzuurmetabooliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazolcarboxylzuurmetaboolieten 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 veroorzaakt kan zijn door uitgebreid first-passmetabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Eliminatie

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige AUC_{0-12h} 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 2.200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op 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 (AUC_{0-24} 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 niet bekend. 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

Gebaseerd op gepubliceerde gegevens was de farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening gewijzigd (gestegen AUC_{0-24} en C_{max}) bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). De gemiddelde AUC_{0-24} was verdrievoudigd bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min ten opzichte van de controlegroep. Bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min was de AUC_{0-24} verdubbeld ten opzichte van de controlegroep. 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 een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Specifieke farmacokinetische evaluaties werden niet uitgevoerd bij ouderen.

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 uit vier gecontroleerde klinische onderzoeken. Het ontwikkelde klaringmodel 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 omwille van de grote overige variabiliteit waarmee geen rekening werd gehouden in het model.

Pedriatische 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% BI: 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 (dosis-genormaliseerd) 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 en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 15**. De farmacokinetische eigenschappen voor ribavirine en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 15 Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor interferonalfa-2b en ribavirine wanneer toegediend aan pediatrische patiënten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Interferon-alfa-2b 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (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 interferonalfa-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 dosisgerelateerde afname in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte afname in lichaamsgewicht, kruin-stuittlengte 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 6 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testes en het sperma te bestuderen, traden afwijkingen in het sperma op bij doses van 15 mg/kg of hoger. Deze doses leiden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan 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 spermatogenese 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 muismfoomtest, 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 interferonalfa-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

Tabletkern

Calciumwaterstoffsfaat

Croscarmellose natrium

Povidon

Magnesiumstearaat.

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd

Macrogol/Polyethyleenglycol 3350

Titaniumdioxide (E171)

Talk

IJzeroxide rood

IJzeroxide geel

IJzeroxide zwart

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ribavirine Teva Pharma B.V. tabletten worden verpakt in aluminium blisterverpakkingen bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/polyvinylacetaat (PVAc).

Verpakkingen met 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 en 168 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 2009
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

28 april 2014

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ribavirine Teva Pharma B.V. tablet bevat 400 mg ribavirine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Licht roze tot roze (met de inscriptie “R” op de ene en “400” op de andere zijde).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ribavirine Teva Pharma B.V. is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Ribavirine Teva Pharma B.V. is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten) die niet eerder behandeld zijn en die geen leverdecompensatie hebben (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Ribavirine Teva Pharma B.V. moet gebruikt worden als combinatietherapie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden, voor aanvullende informatie over het voorschrijven van dat product en voor verdere aanbevelingen over de dosering bij gelijktijdige toediening met Ribavirine Teva Pharma B.V.

Ribavirine Teva Pharma B.V. tabletten moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Volwassenen:

De aanbevolen dosis en behandelingsduur van Ribavirine Teva Pharma B.V. hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en van het geneesmiddel dat in de combinatie gebruikt wordt. Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden.

In gevallen waarbij geen specifieke dosisaanbeveling wordt gedaan, moet de volgende dosis gebruikt worden:

Gewicht patiënt: < 75 kg = 1000 mg en > 75 kg = 1200 mg.

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Opmerking: bij patiënten die minder dan 47 kg wegen of die geen tabletten kunnen doorslikken is ribavirine drank beschikbaar, dit dient gebruikt te worden indien geschikt.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis ribavirine bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Bijvoorbeeld, de dosering op basis van het lichaamsgewicht met betrekking tot interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in **Tabel 1**. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine gebruikt worden, aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de doseringsrichtlijnen voor ribavirine zoals weergegeven in **Tabel 1**.

Tabel 1 Dosis ribavirine gebaseerd op lichaamsgewicht bij gebruik in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij pediatrische patiënten		
Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis ribavirine	Aantal tabletten van 200 mg
47-49	600 mg	3 x 200 mg tabletten ^a
50-65	800 mg	4 x 200 mg tabletten ^b
> 65	Zie aanbevolen dosering voor volwassenen	

a: 1 's ochtends, 2 's avonds

b: 2 's ochtends, 2 's avonds

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg tabletten

*Nb: in geval van een dagelijkse dosis van 800 mg kunnen 2 x 200 mg tabletten vervangen worden door 1 x 400 mg tablet.

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Dosisaanpassing voor volwassenen

Dosisverlaging van ribavirine is afhankelijk van de huidige ribavirinedosering die afhankelijk is van het geneesmiddel dat in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

Als een patiënt een ernstige bijwerking krijgt die mogelijk gerelateerd is aan ribavirine, dient de ribavirinedosis aangepast te worden of indien nodig te worden stopgezet tot de bijwerking verdwijnt of in ernst afneemt.

Tabel 2 geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen en stopzetting op basis van de hemoglobineconcentratie, hartfunctie en indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 2 Behandeling van bijwerkingen		
Laboratoriumwaarden	Verlaag de dosis ribavirine* als:	Stop met ribavirine als:
Hemoglobine bij patiënten zonder hartziekte	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobine bij patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte	hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)	< 12 g/dl ondanks 4 weken met een verlaagde dosis
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (volwassenen)

* Bij patiënten die een dosis van 1000 mg (< 75 kg) of 1200 mg (> 75 kg) krijgen, moet de dosis ribavirine verlaagd worden naar 600 mg/dag (toegediend als 's ochtends één tablet van 200 mg en 's avonds twee tabletten van 200 mg). Indien de afwijking is verdwenen, kan opnieuw gestart worden met ribavirine 600 mg per dag en verder verhoogd worden naar 800 mg per dag afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts. Een terugkeer naar hogere doseringen wordt echter niet aanbevolen. Bij patiënten die een dosis van 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) of 1400 mg (> 105 kg) krijgen, bestaat de eerste dosisverlaging van ribavirine uit een verlaging met

200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De tweede dosisverlaging van ribavirine, indien nodig, bestaat uit een extra verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis ribavirine tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één tablet van 200 mg en 's avonds twee tabletten van 200 mg.

In geval van een ernstige bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan de geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine, zie de desbetreffende SmPC van deze geneesmiddelen aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de richtlijnen voor dosisaanpassingen en/of stopzetting zoals weergegeven in **Tabel 2**.

Dosisaanpassing voor pediatrische patiënten

Dosisverlaging bij pediatrische patiënten zonder hartziekte volgt dezelfde richtlijnen als bij volwassen patiënten zonder hartziekte met betrekking tot hemoglobinewaarden (**Tabel 2**).

Er zijn geen gegevens over pediatrische patiënten met hartziekte (zie rubriek 4.4).

Tabel 3 geeft richtlijnen voor stopzetting op basis van de indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 3 Behandeling van bijwerkingen	
Laboratoriumwaarden	Stop met ribavirine als:
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met interferon-alfa-2b) of > 4 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met peginterferon-alfa-2b)

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen duidelijk leeftijdsgebonden effect op de farmacokinetiek van ribavirine. Toch moet, net als bij jongere patiënten, de nierfunctie bepaald worden vóór de toediening van ribavirine (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten)

Ribavirine mag gebruikt worden in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b (zie rubriek 4.4). De keuze van de formulering van ribavirine is gebaseerd op de eigenschappen van elke patiënt afzonderlijk.

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van ribavirine met direct werkende antivirale middelen bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine worden gebruikt voor verdere doseringsaanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een vermindering van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men behandeling met ribavirine start. Volwassen patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-50 ml/minuut) moeten afwisselende dagelijkse doseringen worden toegediend van 200 mg en 400 mg. Volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/minuut) en patiënten met eindstadium nierziekte (*End Stage Renal Disease [ESRD]*) of patiënten die hemodialyse ondergaan, moet ribavirine 200 mg/dag worden toegediend. **Tabel 4** geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden gevolgd in verband met de ontwikkeling van anemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrische patiënten met een

nierfunctiestoornis.

Tabel 4 Dosisaanpassing voor nierfunctiestoornis bij volwassen patiënten	
Creatinineklaring	Dosis ribavirine (per dag)
30 tot 50 ml/min	Afwisselende doseringen, 200 mg en 400 mg om de andere dag
Minder dan 30 ml/min	200 mg per dag
Hemodialyse (ESRD)	200 mg per dag

Leverfunctiestoornis

Er treedt geen farmacokinetische interactie op tussen ribavirine en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie de desbetreffende SmPC van de geneesmiddelen die in combinatie met ribavirine gebruikt worden.

Wijze van toediening

Ribavirine Teva Pharma B.V. moet oraal met voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag ribavirine niet gestart worden tot een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk vóór het starten van de therapie.
- Borstvoeding.
- Voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Hemoglobinopathieën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. voor contra-indicaties specifiek voor deze producten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ribavirine moet in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt worden (zie rubriek 5.1). Zie de SmPC van (peg)interferon-alfa voor details over de aanbevelingen voor monitoren en behandelen van de bijwerkingen die hieronder genoemd worden, vóór de start van de behandeling en andere voorzorgsmaatregelen met betrekking tot (peg)interferon-alfa.

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen die samenhangen met de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon-alfa, waaronder:

- Ernstige psychische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enz.)
- Remming van de groei bij kinderen en adolescenten, wat onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten
- Verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH) bij kinderen en adolescenten
- Ernstige oogaandoeningen
- Dentale en periodontale aandoeningen.

Pediatrische patiënten

Indien men besluit om de combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te overwegen dat deze combinatietherapie een remming van de groei veroorzaakte die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten. De beslissing om te behandelen moet per geval genomen worden.

Hemolyse

Een afname 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 moet bijgevolg met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voor de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gevolgd 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 gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een elektrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Teratogeen risico

Voordat de behandeling met ribavirine wordt gestart moet de arts zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten uitvoerig inlichten over het teratogene risico van ribavirine, de noodzaak van effectieve en ononderbroken anticonceptie, de mogelijkheid dat anticonceptiemethodes kunnen falen en de mogelijke gevolgen van zwangerschap tijdens of na behandeling met ribavirine (zie rubriek 4.6). Voor laboratoriumcontrole van de zwangerschap, zie Laboratoriumbepalingen.

Acute overgevoeligheid

Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet ribavirine onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Leverfunctie

Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gevolgd worden. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ribavirine is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten. Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men een behandeling met ribavirine start. Als gevolg van substantiële verhogingen in plasmaconcentraties van ribavirine bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis zijn dosisaanpassingen van ribavirine aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Hemoglobineconcentraties moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens behandeling en gecorrigeerd worden indien nodig (zie rubriek 4.2).

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).

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/ribavirine. Artsen moeten de HIV-positieve populatie die een NRTI-behandeling krijgt,

nauwgezet controleren op markers van mitochondriale toxiciteit en lactatacidose wanneer ribavirine wordt toegediend. Voor aanvullende gegevens zie rubriek 4.5.

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

Patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en overlijden. 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 gevolgd, met beoordeling van hun Child Pugh score tijdens de behandeling. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische abnormaliteiten 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 cART 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 gevolgd worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en onder “Laboratoriumtesten” en rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld zijn met ribavirine en zidovudine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van anemie; daarom wordt het gelijktijdig gebruik van ribavirine met 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 de desbetreffende SmPC 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 dat deze toxiciteit overlapt met die van ribavirine.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologische bepalingen, het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) en zwangerschapstesten moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met ribavirine 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)

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).

De urinezuurspiegel kan stijgen tijdens de therapie met ribavirine als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gevolgd worden bij gepredisponeerde patiënten.

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 remt de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat ribavirine leverenzymen induceert. Bijgevolg 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 gepegyleerd α -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.

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

Antacida

De biologische beschikbaarheid van ribavirine 600 mg werd gereduceerd door een gelijktijdige toediening met een antacidum dat magnesium, aluminium en simeticon bevat; AUC₀₋₁₂ 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 lactatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt ribavirine *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactatacidose 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.

Interacties blijven mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor ribavirine) na stopzetting van de therapie met ribavirine door de lange halfwaardetijd (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 die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënte

Ribavirine mag niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Men moet uiterste zorg betrachten in het voorkomen van een zwangerschap (zie rubriek 5.3). Therapie met ribavirine mag niet gestart worden voordat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk voor het starten van de therapie.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinezwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode (zie rubriek 4.4). 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 (zie rubriek 4.4).

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners

Men moet uiterste zorg betrachten om een zwangerschap te voorkomen bij partners van mannelijke patiënten die ribavirine innemen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Ribavirine accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is onbekend of de ribavirine die voorkomt in sperma een potentieel teratogeen of genotoxisch effect zal hebben op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoewel gegevens van ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de man een behandeling met ribavirine onderging, geen verhoogd risico op malformatie aantoonen in vergelijking met de algemene populatie, noch een specifiek patroon van malformatie, moeten mannelijke patiënten of hun vruchtbare vrouwelijke partners toch geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met ribavirine en gedurende zeven maanden na het einde van de behandeling. Maandelijks moeten routinematige zwangerschapstesten uitgevoerd worden tijdens deze periode. Mannen van wie de partner zwanger is, moeten de raad krijgen een condoom te gebruiken om de overdracht van ribavirine naar de partner te beperken.

Zwangerschap

Het gebruik van ribavirine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Ribavirine bleek teratogeen en genotoxisch te zijn in preklinische studies (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ribavirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; andere geneesmiddelen die in combinatie met dit middel worden gebruikt, kunnen echter wel een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden het besturen van een voertuig en het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het opvallendste veiligheidsaspect van ribavirine is hemolytische anemie die optreedt in de eerste weken van de therapie. De hemolytische anemie met ribavirinetherapie kan leiden tot verslechtering van de hartfunctie en/of verergering van reeds bestaande hartziekte. Een verhoging van urinezuur- en indirecte bilirubinewaarden die samenhangen met hemolyse werd ook waargenomen bij sommige patiënten.

De bijwerkingen die in deze rubriek staan, zijn voornamelijk afkomstig van klinische onderzoeken en/of bijwerkingen van spontane meldingen wanneer ribavirine gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met ribavirine voor aanvullende bijwerkingen die gerapporteerd zijn met deze producten.

Volwassenen

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b

De veiligheid van ribavirine is beoordeeld op grond van gegevens uit vier klinische onderzoeken onder patiënten die niet eerder met interferon behandeld werden ("interferon-naïeve" patiënten): in twee onderzoeken werd ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b bestudeerd, in twee onderzoeken werd ribavirine 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.

Lijst met bijwerkingen bij volwassenen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek onder volwassen naïeve 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 5**. Zie ook de SmPC's van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferon-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. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5 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, faryngitis

Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Ondersteluchtweginfecties
Zelden:	Pneumonie*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelstelaandoeningen	
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
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde arthritis (niet op verergerd)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angiooedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexia
Vaak:	Hyperglykemie, hyperuricemie, 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:	Bipoliare stoornis*
Zeer zelden:	Zelfmoord*
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, verandering van de psychische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, verstoorde concentratie
Vaak:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, ataxie, tremor, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypoesthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)*
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorragie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, neuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, troebel zicht, 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 gezichtsscherpte 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, syncope, flush
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspneu, hoest
Vaak:	Epistaxis, rhinitis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiële pneumonitis*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, braken, anorexia, abdominale pijn
Vaak:	Ulceratieve stomatitis, stomatitis, mondulceratie, colitis, pijn in het rechter bovenkwadrant, 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, nachtzweet, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens Johnson syndrome*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in de extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rhabdomyolyse*, 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:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, manise, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

* Omdat ribavirine altijd al voorgeschreven werd 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).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 14 kinderen en adolescenten die met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b behandeld werd, vertoonde een afname 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 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 er 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 gammaglutamyltransferase (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 lactatacidose 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-alfa15 2b kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een afname in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten, en werd een afname in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4% (8/194) van de patiënten die Ribavirine 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.

Afname in CD4-lymfocyten

Behandeling met ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b werd geassocieerd met afnamen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De afname in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosysvermindering 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 veiligheidsdata (N = 25) zijn beschikbaar bij gecoïnfecteerde patiënten met aantallen CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie de desbetreffende SmPC 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 dat deze toxiciteit overlapt met die van ribavirine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Pedriatische patiënten:

In combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescenten patiënten (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 dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatriepatiënten 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 afname in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline 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 afname 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 afname 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 afname waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf 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 die in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), 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 waren mild tot matig van ernst. 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 bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), 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 klinisch onderzoek met 118 kinderen of adolescenten tussen 3 en 16 jaar behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en ribavirine, heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een afname in lengte (gemiddelde percentiele afname van de groeisnelheid met 5 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele afname 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 afname van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 26 kinderen een percentiele afname 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, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van 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 (bv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen vaak boven 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.

Lijst met bijwerkingen bij pediatrie patiënten in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 6** 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 zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen die vaak, zeer vaak en zelden gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b of perinterferon alfa-2b bij kinderen en adeolescenten	
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, hyperuricemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Depressie, slaperigheid, 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, vrees, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypoesthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	
Vaak	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms	Conjunctieve bloeding, oog pruritus, keratitis, wazig gezichtsvermogen, fotofobie
Evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Bleekheid, flush
Ademhalingsstelsel-,borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Vaak	Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faryngolaryngeale pijn

Soms	Piepende ademhaling, neusongemak
Maag darmstelsel-aandoeningen	
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	Pruritus, fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze 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	Enuresis, nieststoornis, urine-incontinentie, proteinurie
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	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, griepachtige symptomen, asthenie, malaise, prikkelbaarheid
Vaak	Pijn op de borst, oedeem, pijn, het koud hebben
Soms	Borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak	Afname in de groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms	Antithyreoïd-antistof positief
Letfels, intoxicaties en verrichtingen-complicaties	
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 afname 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek onder ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd, een totale dosis van 10 g ribavirine (50 x 200 mg filmomhulde tabletten) en 39 MIE interferon-alfa-2b (13 subcutane injecties van 3 MIE elk) die een patiënt na een zelfmoordpoging in één dag innam. De patiënt werd gedurende twee dagen in een urgentiekenmerk geobserveerd; er werden tijdens deze periode geen bijwerkingen ten gevolge van de overdosering waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor behandeling van HCV-infecties, ATC-code: J05AP01.

Werkingsmechanisme

Ribavirine is een synthetisch nucleosideanalogon dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor ribavirine in combinatie met andere geneesmiddelen zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend. 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

Ribavirine in combinatie met Directe Antivirale Middelen (DAA):

Zie de SmPC van de desbetreffende DAA voor een volledige beschrijving van de klinische gegevens met een dergelijke combinatie.

Alleen de beschrijving van het gebruik van ribavirine van de oorspronkelijke ontwikkeling met (peg)interferon-alfa-2b is gedetailleerd beschreven in de huidige SmPC:

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b:

Het gebruik van ribavirine in combinatie met 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-polymeraseketenreactietest (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 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 werd verminderd met 30% in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

In klinisch onderzoek C/I98-580 werden 1530 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 gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) (n = 514).
- Ribavirine (1000/1200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van ribavirine en 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 geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

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 7), terwijl de responsratio's bij patiënten die > 13,2 mg/kg ribavirine kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 7 Aanhoudende responsratio's met ribavirine + peginterferon-alfa-2b (op basis van de dosis ribavirine [mg/kg] met 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 > 600.000 IE/ml	Alle	30%	27%	29%
	≤ 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%
P 1,5/R	Ribavirine (800 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg)			
P 0,5/R	Ribavirine (1.000/1.200 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 tot 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 – 1400 mg p.o. ribavirine gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1400 mg toegediend) (Tabel 8). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodel 3/4).

Tabel 8 Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*

	Ribavirine 800-1400 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)	14% (24/166)
≤ 600.000 IE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (8/91)
> 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 durende 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%. Eenentwintig 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 gepaard kan 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 1400 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1000 tot 1200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3070 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 9).

Tabel 9 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
Niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

Responsa an 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 (waarneembaar HCV-RNA met een afname ten opzichte van de uitgangssituatie van $< 2 \log_{10}$) 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 ALAT-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 - bij 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 10).

Tabel 10 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1400 mg combinatie therapie

	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 ≥ 2 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.v.t.[†]	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 $< 2 \log_{10}$ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en $\geq 2 \log_{10}$ 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 11**. 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 11 Aanhoudende virale respons op basis van genotype na ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn						
	Studie 1 ^a			Studie 2 ^b		
	Ribavirine (800 mg/dag) + peginterferon- alfa-2b (1,5 µg/kg/ week)	Ribavirine (800 mg/dag) + interferon- alfa-2b (3 MIU TIW)	p- waard e ^a	Ribavirine (800- 1.200 mg/dag) d + peginterferon- alfa-2b (100 of 150 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% (9/43)	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)	47% (7/15)	0,730

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

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chikwadraattest.

b: p-waarde op basis van de chikwadrat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week peginterferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week peginterferon-alfa-2b.
d: Ribavirinedosering 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): F27-F36.

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 recidiveerden en bij wie geen effect optrad) met peginterferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine. Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2293 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 eenmaal 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 gevolgd. 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 12).

Tabel 12 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% BI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% BI	SVR % (n/N) 99% BI
Totaal	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2293) 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	37,7 (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) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1385) 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 (123/1242) 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 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/60) 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	25,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL (> 600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	28,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
LVL (≤ 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 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36% (821/2286) 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 er een aanhoudende virologische responsratio van 56% (463/823). Bij patiënten die 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 recideerden na een combinatiebehandeling met ribavirine en interferon-alfa-2b.

Tijdens twee onderzoeken werd het gebruik van de combinatie ribavirine en 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 en 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 12 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% BI: 95-99%) voor patiënten die niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) kregen, en 99% (95% BI: 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 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Pediatrische patiënten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 µg/m² gepegyleerd interferon-alfa-2b eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. 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. 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 verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2b zorgvuldig afgewogen te worden (zie subrubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten werden samengevat in **Tabel 13**.

Tabel 13 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, gevolgd door een follow-up periode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57% mannen, 80% blanken, en 78% van het genotype 1, 64% ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C.

Aanhoudende virologische responsratio's waren bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij 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 afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 14**.

Tabel 14 Aanhoudende virologische respons bij 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)	94 (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

Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrie 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 geïnccludeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrie proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

Ribavirine in combinatie met interferon-alfa-2b

Een 5 jarige langetermijn-, observationele, follow-up studie waarin 97 pediatrie 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 pediatrie 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 % BI: 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

In een crossoverstudie met een eenmalige dosis ribavirine bij gezonde volwassen proefpersonen bleken de filmomhulde tablet en drank bio-equivalent te zijn.

Absorptie

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde T_{max} = 1,5 uur), gevolgd door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,45, 173 en 79 uur). De absorptie is uitgebreid waarbij ongeveer 10% van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65%, hetgeen te wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de $AUC_{0-\infty}$ na toediening van eenmalige doses van 200-1.200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5.000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasma proteïnen.

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 type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type drager is op nagenoeg 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 erytrocyten.

Biotransformatie

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse hetgeen leidt tot een triazolcarboxyzuurmetabooliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazolcarboxylzuurmetaboolieten 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 veroorzaakt kan zijn door uitgebreid first-passmetabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Eliminatie

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige AUC_{0-12h} 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 2.200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op 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 (AUC_{0-24} 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 niet bekend. 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

Gebaseerd op gepubliceerde gegevens was de farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening gewijzigd (gestegen AUC_{0-24} en C_{max}) bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). De gemiddelde AUC_{0-24} was verdrievoudigd bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min ten opzichte van de controlegroep. Bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min was de AUC_{0-24} verdubbeld ten opzichte van de controlegroep. 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 een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Specifieke farmacokinetische evaluaties werden niet uitgevoerd bij ouderen.

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 uit vier gecontroleerde klinische onderzoeken. Het ontwikkelde klaringmodel 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 omwille van de grote overige variabiliteit waarmee geen rekening werd gehouden in het model.

Pedriatische 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% BI: 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 (dosis-genormaliseerd) 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 en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 15**. De farmacokinetische eigenschappen voor ribavirine en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 15 Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor interferonalfa-2b en ribavirine wanneer toegediend aan pediatrische patiënten met chronische hepatitis C		
Parameter	Ribavirine 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Interferon-alfa-2b 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (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 interferonalfa-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 dosisgerelateerde afname in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte afname in lichaamsgewicht, kruin-stuittlengte 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 6 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testes en het sperma te bestuderen, traden afwijkingen in het sperma op bij doses van 15 mg/kg of hoger. Deze doses leiden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan 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 spermatogenese 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 muismfoomtest, 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 interferonalfa-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

Tabletkern

Calciumwaterstoffosfaat

Croscarmellose natrium

Povidon

Magnesiumstearaat.

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd

Macrogol/Polyethyleenglycol 3350

Titaniumdioxide (E171)

Talk

IJzeroxide rood

IJzeroxide geel

IJzeroxide zwart

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ribavirine Teva Pharma B.V. tabletten worden verpakt in aluminium blisterverpakkingen bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/polyvinylacetaat (PVAc).

Verpakkingen met 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 en 168 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 2009
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

28 april 2014

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

• Risk Management Plan (RMP)

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**Omdoos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ribavirine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten
ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg ribavirine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten
140 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Voor oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ribaxanine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Primaire verpakking (blisterfolie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten
ribavirine

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

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten
ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg ribavirine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
42 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten
140 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Voor oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Primaire verpakking (blisterfolie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten
ribavirine

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

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ribavirine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten ribavirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 een 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 Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ribavirine Teva Pharma B.V. bevat de werkzame stof ribavirine. Dit geneesmiddel stopt de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus. Dit geneesmiddel mag niet alleen worden gebruikt.

Afhankelijk van het genotype van het hepatitis C-virus dat u heeft, kan uw arts ervoor kiezen u te behandelen met een combinatie van dit middel met andere geneesmiddelen. Er kunnen nog andere beperkingen voor de behandeling gelden als u eerder of niet eerder voor chronische infectie met hepatitis C bent behandeld. Uw arts zal de beste therapie aanbevelen.

De combinatie van Ribavirine Teva Pharma B.V. met andere geneesmiddelen wordt gebruikt om patiënten met chronische hepatitis C (HCV) te behandelen.

Ribavirine Teva Pharma B.V. kan gebruikt worden bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar) die niet eerder behandeld zijn en geen ernstige leverziekte hebben. Voor pediatrische patiënten (kinderen en jongeren tot 18 jaar) die minder dan 47 kg wegen, is dit geneesmiddel in drankvorm beschikbaar.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de onderstaande punten op u of het kind waar u voor zorgt, van toepassing is.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

- **allergisch** bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- **zwanger** bent of **van plan bent zwanger te worden** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”)
- **borstvoeding** geeft
- ernstige **hartproblemen** heeft gehad gedurende de afgelopen 6 maanden
- een **bloedaandoening** heeft, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie of

sikkelcelanemie

Ter herinnering: Lees de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die u in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen met betrekking tot de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon-alfa. Deze zijn onder andere:

- Psychische effecten en effecten op het centrale zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enzovoort). Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt als u merkt dat u depressief wordt of zelfmoordgedachten krijgt of dat uw gedrag verandert. U kunt overwegen om een familielid of een goede vriend te vragen om u te helpen om alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag
- Ernstige oogaandoeningen
- Tand- en periodontiumaandoeningen: Tand- en periodontium- (tandvlees)aandoeningen zijn gemeld bij patiënten die ribavirine in combinatie met (peg)interferon-alfa-2b kregen. 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
- Het niet kunnen bereiken van de volwassen lichaamslengte bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Verhoogde hormonen met betrekking tot uw schildklier (TSH) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als u voor een kind zorgt en uw arts besluit om combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te weten dat deze combinatiebehandeling een remming van de groei veroorzaakt die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten.

Daarnaast zijn deze voorvallen voorgekomen bij patiënten die Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikten:

Hemolyse: Ribavirine Teva Pharma B.V. kan een afbraak van de rode bloedcellen veroorzaken met als gevolg bloedarmoede die uw hartfunctie kan verminderen of de verschijnselen van hart- en vaatziekten kan verergeren.

Pancytopenie: Ribavirine Teva Pharma B.V. kan een vermindering veroorzaken in het aantal bloedplaatjes en rode en witte bloedcellen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met peginterferon.

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.
 - Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal tabletten dat u of het kind voor u voor zorgt inneemt, veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van dit geneesmiddel voorschrijven en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

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

Vertel uw arts als u, of het kind waar u voor zorgt:

- een vrouw bent/is die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- een **man** bent/is wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- een **hartaandoening** heeft gehad of een hartziekte heeft.

- een andere **leveraandoening** heeft naast een hepatitis C-infectie.
- **nierproblemen** heeft.
- **HIV** (humaan immunodeficiëntievirus) heeft of ooit andere problemen heeft gehad met uw immuunsysteem.

Zie de bijsluiter van (peg)interferon-alfa voor gedetailleerde informatie over deze veiligheidsproblemen.

Ter herinnering: Lees de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. voordat u met de combinatiebehandeling begint.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als het kind minder weegt dan 47 kg of moeilijk tabletten kan slikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind waar u voor zorgt naast Ribavirine Teva Pharma B.V. nog de hieronder genoemde andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst deze andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat aan uw arts of apotheker. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- azathioprine is een geneesmiddel dat uw immuunsysteem onderdrukt. Gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine kan het risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen verhogen.
- een humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-remmer – [nucleoside reverse transcriptase remmer (NRTI), en/of gecombineerde antiretrovirale therapie (cART)]:
 - Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alfa-interferon en (een) HIV-remmer(s) kan de kans vergroten op lactaacidose, 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 dit geneesmiddel 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 Teva Pharma B.V. 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 lactaacidose (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 cART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met een 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?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt voordat u begint met de combinatiebehandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten moeten **speciale maatregelen** nemen wanneer zij seks hebben en als er een mogelijkheid op een zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:
U moet vóór het begin van de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben, iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit moet besproken worden 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 of uw vrouwelijke partner moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel beïnvloedt uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen niet; andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt, kunnen echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. U dient daarom niet te rijden en geen werktuigen of machines te gebruiken als u hoe, slaperig of verward wordt van de behandeling.

Ribavirine Teva Pharma B.V. bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Algemene informatie over het innemen van dit geneesmiddel:

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts 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 van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Volwassenen

De aanbevolen dosering en behandelingsduur van Ribavirine Teva Pharma B.V. hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering voor kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar hangt af van het lichaamsgewicht van de persoon en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt. De aanbevolen dosering van Ribavirine Teva Pharma B.V. in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

Dosering Ribavirine Teva Pharma B.V. gebaseerd op lichaamsgewicht wanneer het wordt gebruikt in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar		
Voor een kind/jongere tot 18 jaar met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine Teva Pharma B.V.	Aantal 200 mg tabletten
47 - 49	600 mg	1 tablet 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
50 - 65	800 mg	2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
> 65	Zie de dosis voor volwassenen	

Neem uw voorgeschreven dosis tijdens de maaltijd met water via mond in. De filmomhulde tabletten niet fijnkauwen. Voor kinderen en adolescenten die een filmomhulde tablet niet kunnen slikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Ter herinnering: Dit geneesmiddel dient in combinatie met andere geneesmiddelen te worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor de volledige informatie de rubriek "Hoe gebruikt u dit middel" in de bijsluiter voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Licht uw arts of apotheker zo spoedig mogelijk in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in of dien deze toe. Als een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Lees de rubriek "Mogelijke bijwerkingen" van de bijsluiter voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel in combinatie met andere geneesmiddelen 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.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt tijdens de combinatiebehandeling met andere geneesmiddelen:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten; veranderingen in uw hartslag, flauwte
- verwardheid, zich depressief voelen; zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachte 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 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 zijn gemeld met de combinatie van dit geneesmiddel met een alfa-interferon **bij volwassenen** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname 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, haaruitval, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen, afname van de witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd en 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, oorsuizing of 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, tandoening,
- hartruis (abnormaal hartslaggeleid), pijn op de borst of borstongemak, zich zwak of onwel 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 stoelgang, pijn aan de rechterzijde in de buik, 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 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 gang, vochtgebrek.

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

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

Zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- stuipen (convulsies),
- longontsteking,
- reumatoïde artritis, nierproblemen,
- donkere ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoïdose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwelling, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten.

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- zelfmoord,
- beroerte (cerebrovasculaire gevallen).

Niet bekende bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),
- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [ontstaan van voerstoffophoping tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf],
- verkleuring van de tong.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname van 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, afname van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd (waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen),
- te veel glyceriden in het bloed, te veel urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, verhoging van de schildklieractiviteit (wat nervositeit, hitte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, irritatie, tremoren kan veroorzaken),
- agitatie, boosheid, agressief gedrag, gedragsstoornis, 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, hoest, ontstoken tandvlees, neusbloeding, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoecken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke tong, verstopte neus of loopneus, keelpijn, tandpijn, tandabces, tandaandoening, vertigo (draaierig gevoel), zwakte,

- pijn op de borst, flush, palpitations (bonzende hartslag), snelle hartslag, - abnormale leverfunctie,
- zure oprispingen, rugpijn, bedplassen, obstipatie, maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoelgang,
- 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 lichaamstrekken,
- 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, 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 (kunnen voorkomen 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), missie 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.

Dit geneesmiddel 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-Johnsonsyndroom), toxische epidermale necrolyse (blaren en afpeeling van de bovenlaag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met dit geneesmiddel 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, hersenen 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, sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Dit geneesmiddel in combinatie met peginterferon-alfa-2b of 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, afhangen of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

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

Als u een patiënt bent die gelijktijdig met HCV/HIV besmet is, en HIV-remmers krijgt, kan de toediening van dit geneesmiddel en peginterferon-alfa uw risico op een verslechterende leverfunctie (cART) en uw risico op lactatacidose, leverfalen en de ontwikkeling van bloedafwijkingen (afname van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infectie tegengaan, en cellen die het bloed stollen, bloedplaatjes genaamd) (NRTI) verhogen.

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en cART krijgen, zijn de volgende andere bijwerkingen voorgekomen bij de combinatie van ribavirine filmomhulde tabletten met peginterferon-alfa-2b (niet hierboven weergegeven onder de bijwerkingen bij volwassenen):

- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- verstoorde vetstofwisseling,
- hepatitis,
- pijn aan de ledematen,
- orale candidiase (spruw),
- verschillende afwijkingen van de laboratoriumwaarden in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het 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 vindt u op de omdoos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het uiterlijk van de tabletten veranderd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. 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 filmomhulde tablet bevat 200 mg ribavirine.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: calciumwaterstoffsosfaat, croscarmellose natrium, povidon, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd, macrogol/polyethyleenglycol 3350, titaniumdioxide (E171), talk, ijzeroxide rood, ijzeroxide geel, ijzeroxide zwart.

Hoe ziet Ribavirine Teva Pharma B.V. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ribavirine Teva Pharma B.V. 200 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze tot roze (met de inscriptie “93” op de ene en “7232” op de andere zijde).

Ribavirine Teva Pharma B.V. is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten met 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 of 168 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Pharma S.L.
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanje

Nemen 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

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España
Teva Pharma, S.L.U
Tel: +34 913873280

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223462300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

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

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

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

Ísland
Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in 04/2014.

Andere informatiebronnen

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten ribavirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 een 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 Teva Pharma B.V. 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
6. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ribavirine Teva Pharma B.V. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ribavirine Teva Pharma B.V. bevat de werkzame stof ribavirine. Dit geneesmiddel stopt de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus. Dit geneesmiddel mag niet alleen worden gebruikt.

Afhankelijk van het genotype van het hepatitis C-virus dat u heeft, kan uw arts ervoor kiezen u te behandelen met een combinatie van dit middel met andere geneesmiddelen. Er kunnen nog andere beperkingen voor de behandeling gelden als u eerder of niet eerder voor chronische infectie met hepatitis C bent behandeld. Uw arts zal de beste therapie aanbevelen.

De combinatie van Ribavirine Teva Pharma B.V. met andere geneesmiddelen wordt gebruikt om patiënten met chronische hepatitis C (HCV) te behandelen.

Ribavirine Teva Pharma B.V. kan gebruikt worden bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar) die niet eerder behandeld zijn en geen ernstige leverziekte hebben. Voor pediatrische patiënten (kinderen en jongeren tot 18 jaar) die minder dan 47 kg wegen, is dit geneesmiddel in drankvorm beschikbaar.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de onderstaande punten op u of het kind waar u voor zorgt, van toepassing is.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

- **allergisch** bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- **zwanger** bent of **van plan bent zwanger te worden** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”)
- **borstvoeding** geeft
- ernstige **hartproblemen** heeft gehad gedurende de afgelopen 6 maanden
- een **bloedaandoening** heeft, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie of

sikkelcelanemie

Ter herinnering: Lees de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die u in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen met betrekking tot de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon-alfa. Deze zijn onder andere:

- Psychische effecten en effecten op het centrale zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enzovoort). Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt als u merkt dat u depressief wordt of zelfmoordgedachten krijgt of dat uw gedrag verandert. U kunt overwegen om een familielid of een goede vriend te vragen om u te helpen om alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag
- Ernstige oogaandoeningen
- Tand- en periodontiumaandoeningen: Tand- en periodontium- (tandvlees)aandoeningen zijn gemeld bij patiënten die ribavirine in combinatie met (peg)interferon-alfa-2b kregen. 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
- Het niet kunnen bereiken van de volwassen lichaamslengte bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Verhoogde hormonen met betrekking tot uw schildklier (TSH) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als u voor een kind zorgt en uw arts besluit om combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te weten dat deze combinatiebehandeling een remming van de groei veroorzaakt die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten.

Daarnaast zijn deze voorvallen voorgekomen bij patiënten die Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikten:

Hemolyse: Ribavirine Teva Pharma B.V. kan een afbraak van de rode bloedcellen veroorzaken met als gevolg bloedarmoede die uw hartfunctie kan verminderen of de verschijnselen van hart- en vaatziekten kan verergeren.

Pancytopenie: Ribavirine Teva Pharma B.V. kan een vermindering veroorzaken in het aantal bloedplaatjes en rode en witte bloedcellen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met peginterferon.

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.
 - Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal tabletten dat u of het kind voor u voor zorgt inneemt, veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van dit geneesmiddel voorschrijven en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

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

Vertel uw arts als u, of het kind waar u voor zorgt:

- een vrouw bent/is die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- een **man** bent/is wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- een **hartaandoening** heeft gehad of een hartziekte heeft.

- een andere **leveraandoening** heeft naast een hepatitis C-infectie.
- **nierproblemen** heeft.
- **HIV** (humaan immunodeficiëntievirus) heeft of ooit andere problemen heeft gehad met uw immuunsysteem.

Zie de bijsluiter van (peg)interferon-alfa voor gedetailleerde informatie over deze veiligheidsproblemen.

Ter herinnering: Lees de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. voordat u met de combinatiebehandeling begint.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als het kind minder weegt dan 47 kg of moeilijk tabletten kan slikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind waar u voor zorgt naast Ribavirine Teva Pharma B.V. nog de hieronder genoemde andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst deze andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat aan uw arts of apotheker. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- azathioprine is een geneesmiddel dat uw immuunsysteem onderdrukt. Gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met ribavirine kan het risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen verhogen.
- een humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-remmer – [nucleoside reverse transcriptase remmer (NRTI), en/of gecombineerde antiretrovirale therapie (cART)]:
 - Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alfa-interferon en (een) HIV-remmer(s) kan de kans vergroten op lactaacidose, 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 dit geneesmiddel 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 Teva Pharma B.V. 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 lactaacidose (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 cART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met een 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?” in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt voordat u begint met de combinatiebehandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten moeten **speciale maatregelen** nemen wanneer zij seks hebben en als er een mogelijkheid op een zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:
U moet vóór het begin van de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben, iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit moet besproken worden 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 of uw vrouwelijke partner moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel beïnvloedt uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen niet; andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt, kunnen echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. U dient daarom niet te rijden en geen werktuigen of machines te gebruiken als u hoe, slaperig of verward wordt van de behandeling.

Ribavirine Teva Pharma B.V. bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Algemene informatie over het innemen van dit geneesmiddel:

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts 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 van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Volwassenen

De aanbevolen dosering en behandelingsduur van Ribavirine Teva Pharma B.V. hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering voor kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar hangt af van het lichaamsgewicht van de persoon en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt. De aanbevolen dosering van Ribavirine Teva Pharma B.V. in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

Dosering Ribavirine Teva Pharma B.V. gebaseerd op lichaamsgewicht wanneer het wordt gebruikt in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar		
Voor een kind/jongere tot 18 jaar met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Ribavirine Teva Pharma B.V.	Aantal 200 mg tabletten
47 - 49	600 mg	1 tablet 's ochtends en 2 tabletten 's avonds
50 - 65	800 mg	2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds of 1 (400 mg) tablet 's ochtends en 1 (400 mg) tablet 's avonds
> 65	Zie de dosis voor volwassenen	

Neem uw voorgeschreven dosis tijdens de maaltijd met water via mond in. De filmomhulde tabletten niet fijnkauwen. Voor kinderen en adolescenten die een filmomhulde tablet niet kunnen slikken, is ribavirine in drankvorm beschikbaar.

Ter herinnering: Dit geneesmiddel dient in combinatie met andere geneesmiddelen te worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor de volledige informatie de rubriek "Hoe gebruikt u dit middel" in de bijsluiter voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. worden gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Licht uw arts of apotheker zo spoedig mogelijk in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in of dien deze toe. Als een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Lees de rubriek "Mogelijke bijwerkingen" van de bijsluiter voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Ribavirine Teva Pharma B.V. gebruikt worden.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel in combinatie met andere geneesmiddelen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet al deze bijwerkingen hoeven optreden, kunnen ze medische aandacht vereisen als ze optreden.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt tijdens de combinatiebehandeling met andere geneesmiddelen:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten; veranderingen in uw hartslag, flauwte
- verwardheid, zich depressief voelen; zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachte 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 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 zijn gemeld met de combinatie van dit geneesmiddel met een alfa-interferon **bij volwassenen** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname 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, haaruitval, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen, afname van de witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd en 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, opzets, tandaandoening,
- hartruis (abnormaal hartsaggekluid), pijn op de borst of borstongemak, zich zwak of onwel 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 prostaatklier, geelzucht (gele huid), dunne stoelgang, pijn aan de rechterzijde van de ribstreek, vergroting van de lever, last van de maag, verhoogde behoefte om te plassen, meer plassen dan gebruikelijk, urineweginfectie, abnormale urine,
- pijnlijk of onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, pijnlijke menstruatie, aandoening van de eierstokken of vagina, pijn in de borst, overtrekproblemen,
- 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 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 gang, vochtgebrek.

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- horen of zien van dingen die er niet zijn,
- hartaanval, paniekaanval,
- overgevoelighedsreactie op de medicatie,

- ontsteking van de alvleesklier, pijn in botten, suikerziekte (diabetes mellitus), spierzwakte.

Zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- stuipen (convulsies),
- longontsteking,
- reumatoïde artritis, nierproblemen,
- donkere ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoidose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwellen, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten.

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- zelfmoord,
- beroerte (cerebrovasculaire gevallen).

Niet bekende bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),
- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [ontstaan van vloeistofophoping tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf],
- verkleuring van de tong.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname van 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, afname van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd (waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen),
- 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, gedragsstoornis, 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, hoest, ontstoken tandvlees, neusbloeding, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoecken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke

- tong, verstopte neus of loopneus, keelpijn, tandpijn, tandabces, tandaandoening, vertigo (draaierig gevoel), zwakte,
- pijn op de borst, flush, palpitations (bonzende hartslag), snelle hartslag, - abnormale leverfunctie,
 - zure oprispingen, rugpijn, bedplassen, obstipatie, maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoelgang,
 - 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 lichaamstrekken,
 - 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, 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 (kunnen voorkomen 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, spierkrampen, 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.

Dit geneesmiddel 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 slijmvlies (multiform erytheem, Stevens-Johnsonsyndroom), toxische epidermale necrolyse (blaren en vervelling van de bovenlaag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met dit geneesmiddel 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, hersenen 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, sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Dit geneesmiddel in combinatie met peginterferon-alfa-2b of 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, afhangen of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

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

Als u een patiënt bent die gelijktijdig met HCV/HIV besmet is, en HIV-remmers krijgt, kan de toediening van dit geneesmiddel en peginterferon-alfa uw risico op een verslechterende leverfunctie (cART) en uw risico op lactatacidose, leverfalen en de ontwikkeling van bloedafwijkingen (afname van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infectie tegengaan, en cellen die het bloed stollen, bloedplaatjes genaamd) (NRV) verhogen.

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/HIV besmet zijn, en cART krijgen, zijn de volgende andere bijwerkingen voorgekomen bij de combinatie van ribavirine filmomhulde tabletten met peginterferon-alfa-2b (niet hierboven weergegeven onder de bijwerkingen bij volwassenen):

- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- verstoorde vetstofwisseling,
- hepatitis,
- pijn aan de ledematen,
- orale candidiase (spruw),
- verschillende afwijkingen van de laboratoriumwaarden in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het 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 vindt u op de omdoos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het uiterlijk van de tabletten veranderd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. 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 filmomhulde tablet bevat 400 mg ribavirine.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: calciumwaterstoffosfaat, croscarmellose natrium, povidon, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd, macrogol/polyethyleenglycol 3350, titaniumdioxide (E171), talk, ijzeroxide rood, ijzeroxide geel, ijzeroxide zwart.

Hoe ziet Ribavirine Teva Pharma B.V. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ribavirine Teva Pharma B.V. 400 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze tot roze (met de inscriptie “R” op de ene en “400” op de andere zijde).

Ribavirine Teva Pharma B.V. is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten met 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 of 168 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Pharma SLU
C/ C, nº 1, Polígono Industrial Malpica,
50010 Zaragoza
Spanje

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

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000276400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U
Tel: +34 913873280

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155817900

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in 04/2014.

Andere informatiebronnen

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd