

Utgått markedsføringsstillatelse

VEDLEGG I  
PREPARATOMTALE

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ribavirin Mylan 200 mg kapsler, harde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En hard kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

Hjelpestoff med kjent effekt: En hard kapsel inneholder 15 mg laktosemonohydrat.  
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, opak hoveddel med grønt trykk "riba/200" og hvit opak toppdel med grønt trykk "riba/200"

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ribavirin Mylan er indisert til behandling av kronisk hepatitt C og må kun brukes som del av et kombinasjonsregime med interferon alfa-2b (voksne, barn fra og med 3 år og ungdom). Ribavirin må ikke brukes som monoterapi.

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhet eller effekt ved bruk av Ribavirin Mylan sammen med andre typer interferon (dvs. ikke alfa-2b).

Henvis til preparatomtalen for interferon alfa-2b for opplysninger om forskrivning spesielt for dette produktet.

#### Naive pasienter

*Voksne pasienter (18 år og eldre):* Ribavirin Mylan er indisert i kombinasjon med interferon alfa-2b til behandling av voksne, tidligere ubehandlede, pasienter med alle former for kronisk hepatitt C unntatt genotype 1, uten leverdekompensasjon og med forhøyd alaninaminotransferase (ALAT) og positiv serum HCV-RNA (se pkt. 4.4).

*Pediatrike pasienter (barn fra og med 3 år og ungdom):* Ribavirin Mylan er indisert i kombinasjonsregime med interferon alfa-2b til behandling av barn og ungdom fra og med 3 år med alle typer av tidligere ubehandlet kronisk hepatitt C unntatt genotype 1, uten leverdekompensasjon og med positiv serum HCV-RNA. Ved en eventuell avgjørelse om ikke å utsette behandling til voksen alder, er det viktig å ta i betraktning at kombinasjonsbehandling kan indusere veksthemming. Hos noen pasienter kan dette være irreversibelt. Avgjørelse om behandling skal tas for hver enkelt pasient (se pkt. 4.4).

#### Pasienter med tidligere behandlingssvikt

*Voksne pasienter:* Ribavirin Mylan er indisert i kombinasjon med interferon alfa-2b til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C som tidligere har respondert (med normalisering av ALAT ved avsluttet behandling) på interferon alfa monoterapi, men som senere har fått tilbakefall (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C.

Ribavirin Mylan må brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b.

Se også preparatomtalen (SPC) for interferon alfa-2b for informasjon vedrørende forskrivning av dette legemidlet.

#### Dosering

Dosering av Ribavirin Mylan er basert på pasientens kroppsvekt (**Tabell 1**). Ribavirin Mylan skal gis peroralt hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld) samtidig med mat.

#### **Voksne pasienter:**

Ribavirin Mylan må brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b (3 millioner Internasjonale Enheter [MIE] tre ganger i uken.

Regimet som gis skal velges på grunnlag av forventet effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandlingen for hver enkelt pasient (se pkt. 5.1).

| Tabell 1 Ribavirin Mylan dose basert på kroppsvekt |                                |                       |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Pasientens vekt (kg)                               | Daglig dose av Ribavirin Mylan | Antall 200 mg kapsler |
| <65                                                | 800 mg                         | 4 <sup>a</sup>        |
| 65 – 80                                            | 1000 mg                        | 5 <sup>b</sup>        |
| 81 - 105                                           | 1200 mg                        | 6 <sup>c</sup>        |
| >105                                               | 1400 mg                        | 7 <sup>d</sup>        |

a: 2 morgen, 2 kveld

b: 2 morgen, 3 kveld

c: 3 morgen, 3 kveld

d: 3 morgen, 4 kveld

#### Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b:

På grunnlag av resultater fra kliniske studier anbefales det at pasienter behandles i minst seks måneder. I disse kliniske studiene, hvor pasienter ble behandlet i ett år, var det liten sannsynlighet for at pasienter som ikke viste virologisk respons etter seks måneders behandling (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense) ville oppnå vedvarende virologisk respons (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense seks måneder etter avsluttet behandling).

#### *Behandlingens varighet – Naive pasienter*

- Genotyper andre enn 1: En avgjørelse om å forlenge behandlingen til ett år hos pasienter med negativ HCV-RNA etter seks måneders behandling skal tas på grunnlag av andre prognostiske faktorer (f.eks. alder >40 år, hannkjønn, brodannende fibrose).

#### *Behandlingens varighet - Rebehandling*

- Genotype 1: Behandlingen bør fortsette i ytterligere seks måneder (dvs. totalt ett år) hos pasienter som har negativ HCV-RNA etter seks måneders behandling.
- Genotyper andre enn 1: En avgjørelse om å forlenge behandlingen til ett år hos pasienter med negativ HCV-RNA etter seks måneders behandling skal tas på grunnlag av andre prognostiske faktorer (f.eks. alder >40 år, hannkjønn, brodannende fibrose).

#### *Pediatrisk populasjon:*

Merk: For pasienter som veier <47 kg, eller som ikke kan svelge kapsler er en ribavirin oral oppløsning tilgjengelig og denne skal brukes om relevant.

Dosering hos barn og ungdom bestemmes ut ifra kroppsvekt for Ribavirin Mylan og ut ifra kroppsoverflate for interferon alfa-2b.

*Dose som skal administreres ved kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b hos pediatriske pasienter:*

I kliniske studier utført hos denne populasjonen ble ribavirin og interferon alfa-2b brukt i doser på henholdsvis 15 mg/kg/dag og 3 millioner internasjonale enheter (MIE)/m<sup>2</sup> tre ganger i uken (**Tabell 2**).

| Tabell 2: Pediatrisk dose av Ribavirin Mylan basert på kroppsvekt ved bruk i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom |                                          |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|
| Pasientens vekt (kg)                                                                                                               | Daglig ribavirindose                     | Antall 200 mg kapsler  |
| 47 - 49                                                                                                                            | 600 mg                                   | 3 kapsler <sup>a</sup> |
| 50 - 65                                                                                                                            | 800 mg                                   | 4 kapsler <sup>b</sup> |
| >65                                                                                                                                | Se doseringstabell for voksne (Tabell 1) |                        |

<sup>a</sup>1 morgen, 2 kveld

<sup>b</sup>2 morgen, 2 kveld

*Varighet av behandling hos barn og ungdom*

Genotype 2 eller 3: Anbefalt behandlingsvarighet er 24 uker.

*Dosejustering for alle pasienter*

Dersom det oppstår alvorlige bivirkninger eller unormale laboratorieverdier under behandling med Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b, må dosene for hvert produkt justeres ettersom relevant, til bivirkningene avtar. Retningslinjer for dosejustering er utarbeidet i forbindelse med kliniske studier (se Retningslinjer for dosejustering, **Tabell 3**). Dosering bør være så lik den anbefalte standarddosen som mulig da dette kan være viktig for behandlingssultatet. En potensiell negativ innvirkning på effekten av behandlingen kan ikke utelukkes ved eventuell dosereduksjon.

| Tabell 3: Retningslinjer for dosejustering ved kombinasjonsbehandling, basert på laboratorieverdier                |                                                                                                             |                                                                        |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <u>Laboratorieverdier</u>                                                                                          | Reduser kun daglig dose av Ribavirin Mylan (se merknad 1) dersom:                                           | Reduser kun dosen med interferon alfa-2b (se merknad 2) dersom:        | Avbryt kombinasjonsbehandling ved følgende testresultat**:             |
| Hemoglobin                                                                                                         | <10 g/dl                                                                                                    | -                                                                      | <8,5 g/dl                                                              |
| Voksne:<br>Hemoglobin hos pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen<br>Pediatrisk: ikke relevant (se pkt. 4.4) | ≥2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4-ukers periode under behandling (permanent dosereduksjon) |                                                                        | <12 g/dl etter 4 uker med dosereduksjon                                |
| Leukocytter                                                                                                        | -                                                                                                           | <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l                                              | <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l                                              |
| Nøytrofile                                                                                                         | -                                                                                                           | <0,75 x 10 <sup>9</sup> /l                                             | <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l                                              |
| Plater                                                                                                             | -                                                                                                           | Voksne <50 x 10 <sup>9</sup> /l<br>Pediatrisk <70 x 10 <sup>9</sup> /l | Voksne <25 x 10 <sup>9</sup> /l<br>Pediatrisk <50 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Bilirubin – direkte                                                                                                | -                                                                                                           | -                                                                      | 2,5 x ØNG**                                                            |

|                                                                       |         |   |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|---|-------------------------------------------------------------------------------|
| Bilirubin – indirekte                                                 | >5mg/dl | - | Voksne >4 mg/dl<br>Pediatriisk >5 mg/dl (i >4 uker)                           |
| Serumkreatinin                                                        | -       | - | > 2,0 mg/dl                                                                   |
| Kreatininclearance                                                    | -       | - | Avbryt behandling med Ribavirin Mylan dersom kreatininclearance <50 ml/minutt |
| Alanin aminotransferase (ALAT) eller aspartat aminotransferase (ASAT) | -       | - | 2 x baseline og >10 x ØNG*<br>eller<br>2 x baseline og >10 x ØNG*             |

\* Øvre normalgrense

\*\* Henvis til preparatomtalen (SPC) for interferon alfa-2b for dosejustering og seponering

Merknad 1: Hos voksne pasienter er 1. dosereduksjon av Ribavirin Mylan med 200 mg/dag (unntatt for pasienter som får en dose på 1400 mg, der dosereduksjonen skal være med 400 mg/dag). Om nødvendig, vil en 2. dosereduksjon av Ribavirin Mylan være ytterligere 200 mg/dag. Pasienter som har fått dosen av Ribavirin Mylan redusert til 600 mg/dag skal få en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden. Hos barne- og ungdomspasienter som behandles med Ribavirin Mylan pluss interferon alfa-2b reduseres dosen av Ribavirin Mylan til 7,5 mg/kg/dag.

Merknad 2: Hos voksne pasienter og barne- og ungdomspasienter som behandles med Ribavirin Mylan pluss interferon alfa-2b skal dosen med interferon alfa-2b reduseres med en halv dose.

### Spesielle populasjoner

*Bruk ved nedsatt nyrefunksjon:* Farmakokinetikken for ribavirin er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga en reduksjon i tilsynelatende kreatinin clearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før de starter behandling med Ribavirin Mylan. Pasienter med en kreatinin clearance < 50 ml/minutt må ikke behandles med Ribavirin Mylan (se pkt. 4.3). Pasienter med nedsatt nyrefunksjon må kontrolleres ekstra nøye med hensyn til eventuell utvikling av anemi. Dersom serumkreatinin øker til > 2 mg/dl (**Tabell 3**), skal Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b seponeres.

*Bruk ved nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke observert farmakokinetisk interaksjon mellom ribavirin og leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det kreves derfor ingen dosejustering av Ribavirin Mylan hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk av ribavirin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller dekompensert cirrhose (se pkt. 4.3).

*Bruk hos eldre (≥ 65 år):* Det later ikke til å være noen signifikant aldersrelatert effekt på farmakokinetikken for ribavirin. Som hos yngre pasienter, må imidlertid nyrefunksjonen undersøkes før administrering av Ribavirin Mylan (se pkt. 5.2).

*Pediatriisk populasjon (pasienter under 18 år):* Ribavirin Mylan kan brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn fra og med 3 år og ungdom. Valget av formulering er basert på individuelle pasientkarakteristika. Sikkerhet og effekt av Ribavirin Mylan med pegylert eller andre typer interferon (dvs. ikke alfa-2b) hos slike pasienter er ikke undersøkt.

*Pasienter med HCV/HIV-koinfeksjon:* Pasienter som behandles med NRTI sammen med ribavirin og interferon alfa-2b kan være utsatt for økt risiko for mitokondriell toksisitet, laktacidose og leverdekompensasjon (se pkt. 4.4). Se også relevant produktinformasjon for antiretrovirale legemidler.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Gravide kvinner (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Behandling med Ribavirin Mylan må ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom i de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Pasienter med alvorlige, svekkende medisinske tilstander.
- Pasienter med kronisk nyresvikt, pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min og/eller som behandles med hemodialyse.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering B eller C) eller dekompensert levercirrhose.
- Hemoglobinopatii (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).
- Oppstart av behandling med peginterferon alfa-2b er kontraindisert hos HCV/HIV-pasienter med cirrhose og Child-Pugh score  $\geq 6$ .

#### Barn og ungdom:

- Nåværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk tilstand, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

#### På grunn av samtidig administrering med interferon alfa-2b:

- Autoimmun hepatitt eller anamnese på autoimmun sykdom.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### **Psykiatri og sentralnervesystemet (CNS):**

Alvorlige CNS effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk har blitt observert hos noen pasienter under Ribavirin kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, og selv etter avsluttet behandling, hovedsakelig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Selvmordstanker eller selvmordsforsøk ble hyppigere rapportert hos barn og ungdom, behandlet med Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b, enn hos voksne pasienter (2,4 % mot 1 %) under behandling og i løpet av 6-måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som for voksne pasienter, opplevde barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens). Andre CNS effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre, slik som drapstanker), bipolare sykdommer, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert med alfa-interferon. Pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom slike symptomer forekommer skal den potensielle alvorligheten av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmordstanker oppdages, anbefales det at behandling med Ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon dersom dette er hensiktsmessig.

*Pasienter med nåværende eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander:* Dersom behandling med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b er vurdert som nødvendig hos voksne pasienter med nåværende eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander, skal denne kun igangsettes etter å ha forsikret seg om tilstrekkelig individualisert diagnostikk og terapeutisk behandling av den psykiatriske tilstanden.

Bruk av Ribavirin og interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med nåværende eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander er kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### Pasienter med stoffbruk/-misbruk

HCV-infiserte pasienter med et samtidig stoffmisbruk (alkohol, cannabis, o.l.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverre allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa ansees nødvendig for disse pasientene, må nærvær av psykiatrisk komorbiditet og muligheten for annen stoffbruk vurderes nøye og håndteres adekvat før behandling initieres. En tverrfaglig tilnærming, som inkluderer psykiatrisk helsearbeider

eller misbruksspesialist, bør om nødvendig vurderes for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienten bør overvåkes nøye under behandlingen og etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon anbefales ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og bruk av stoff.

#### **Pediatrisk populasjon: Vekst og utvikling:**

Under kombinasjonsbehandling med interferon (standard og pegylert)/ribavirin i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til og med 17 år, var vektta og veksthemming vanlig. Tilgjengelige langtidsdata for barn som fikk kombinasjonsbehandling med pegylert interferon/ribavirin indikerer betydelig veksthemming. 32 % (30/94) av pasientene hadde >15 persentil reduksjon i høyde-for-alder-persentilen 5 år etter avsluttet behandling (se pkt 4.8 og 5.1).

Langtidsdata tilgjengelig for barn som har fått kombinasjonsbehandling med standard interferon/ribavirin, indikerer også en betydelig veksthemming (>15 persentil reduksjon i høydepersentil sammenlignet med utgangspunktet) hos 21 % (n=20) av barna, til tross for at de hadde vært uten behandling i mer enn 5 år. Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna, viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på >15 persentiler, 10-12 år etter avsluttet behandling.

#### *Nytte/risiko-vurdering i hvert enkelt tilfelle hos barn:*

Forventet nytte av behandling skal nøye vurderes opp mot sikkerhetsinformasjon sett hos barn og ungdommer i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er viktig å ta med i betraktningen at kombinasjonsbehandling og veksthemming som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter.
- Risikoen skal overveies med hensyn til barnets sykdomsbilde, slik som tegn på sykdomsprogresjon (spesielt fibrose), andre sykdommer som kan påvirke sykdomsprogresjonen negativt (som samtidig HIV-infeksjon) og prognostiske faktorer på respons (HCV-type og virusmengde).

Når det er mulig bør barnet behandles etter den pubertale vekstspurten for å redusere risikoen for veksthemming. Selv om det er begrenset mengde data, er det ingen holdepunkter for langtidseffekter på seksuell modning i den 5-årige oppfølgingsstudien.

Resultater fra kliniske studier viser at bruk av ribavirin som monoterapi ikke er effektiv og Ribavirin skal derfor ikke brukes alene. Sikkerhet og effekt av denne kombinasjonen er bare etablert når ribavirinkapsler brukes sammen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b injeksjonsvæske, oppløsning.

Alle pasientene i utvalgte kronisk hepatitt C- studier tok en leverbiopsi før inklusjon, men i enkelte tilfeller (dvs. pasienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uten histologisk verifisering. Gjeldende behandlingsretningslinjer bør konsulteres om hvorvidt en leverbiopsi er nødvendig før behandlingsstart.

**Hemolyse:** En reduksjon av hemoglobinnivåer til < 10 g/dl ble observert hos inntil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske studier. Selv om ribavirin ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter kan utviklingen av anemi etter bruk av Ribavirin føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Ribavirin Mylan skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal vurderes før innledende behandling og overvåkes klinisk underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

**Kardiovaskulært:** Voksne pasienter med tidligere kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmi sykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen må avbrytes. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

Akutt overfølsomhet: Ved en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse) må behandlingen med Ribavirin Mylan avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

Okulære forandringer: Ribavirin brukes i kombinasjonsbehandling med alfa-interferoner. Retinopati inkludert retinalblødninger, retinale eksudater, papillødem, optisk nevropati og okklusjon av retinalarterie eller -vene som kan resultere i synstap er rapportert i sjeldne tilfeller ved kombinasjonsbehandling med alfa-interferoner. Alle pasienter bør gjennomgå en øyeundersøkelse før behandlingsstart. Enhver pasient som klager på reduksjon eller tap av syn skal umiddelbart gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Pasienter med eksisterende øyesykdom (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati) bør gjennomgå periodiske øyeundersøkelser under kombinasjonsbehandling med alfa-interferoner. Kombinasjonsbehandling med alfa-interferoner bør avsluttes hos pasienter som utvikler ny eller forverret øyesykdom.

Leverfunksjon: Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen skal overvåkes nøye. Behandlingen skal avbrytes hos pasienter som får en forlenget og/eller koagulasjonsmarkører som kan indikere leverdekompensasjon.

Potensialet til å forverre immunosuppresjon: Pancytopeni og benmargssuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrering av peginterferon og ribavirin sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av HCV antiviral behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjennomføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

Tilleggsobservasjon av tyreoida spesifikk for barn og ungdom: Omtrent 12-21 % av barn behandlet med Ribavirin og interferon alfa-2b (pegylert og ikke-pegylert) utviklet økning i tyreoida-stimulerende hormon (TSH). Ytterligere ca 4 % hadde en forbigående reduksjon under den nedre normalgrensen. Før oppstart med interferon alfa-2b-behandling må TSH-nivåer vurderes, og en eventuell tyreoidadysfunksjon oppdaget på dette tidspunkt må behandles med konvensjonell behandling. Interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert) behandling kan initieres dersom TSH-nivåer kan holdes innen normalområdet med medikamenter. Tyreoidadysfunksjon under behandling med Ribavirin og interferon alfa-2b og under behandling med Ribavirin og peginterferon alfa-2b har blitt observert. Dersom tyreoidadysfunksjon oppdages, bør pasientens tyreoidastatus undersøkes og behandles dersom dette er klinisk hensiktsmessig. Barn og ungdom skal monitoreres for tegn på tyreoidadysfunksjon hver 3. måned (f.eks. TSH).

#### Samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Mitokondriell toksisitet og laktacidose:

Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C virus-infeksjon, og som behandles med nukleosid reverstranskriptasehemmere (spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa-2b/ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får en behandling med nukleosid reverstranskriptasehemmer, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksitet og laktacidose når ribavirin administreres. Spesielt:

- samtidig administrering av Ribavirin Mylan og didanosin er ikke anbefalt på grunn av risikoen for mitokondrietoksitet (se pkt. 4.5).
- samtidig administrering av Ribavirin Mylan og stavudine bør unngås for å begrense risikoen for overlappende mitokondrietoksitet.

Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose:

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som får høyaktiv antiretroviral behandling (HAART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Risikoen i denne pasientgruppen kan øke ved å legge til behandling med alfa-interferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere

risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral (ARV) og anti-hepatitt-behandling skal undersøkes nøye. Child-Pugh core skal vurderes under behandling. Pasienter som får leverdekompensasjon skal umiddelbart avslutte sin anti-hepatitt-behandling og ARV-behandlingen skal revurderes.

Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b/ribavirin og HAART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøytropeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.2, og "Laboratorietester" nedunder og pkt. 4.8).

Pasienter behandlet med ribavirin og zidovudin har en økt risiko for å utvikle anemi. Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pasienter med lave CD4-tall:

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/ $\mu$ l. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Ribavirin og peginterferon alfa-2b.

**Dentale og periodentale lidelser:** Dentale og periodentale lidelser som kan føre til tap av tenner, er blitt rapportert hos pasienter som får Ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet og ødeleggende effekt på tenner og slimhinne i munnen under langtidsbehandling med kombinasjonen av Ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. Pasienter skal børste tennene grundig to ganger daglig og ha regelmessige tannundersøkelser. I tillegg kan noen pasienter få oppkast. Dersom dette skjer, skal de rådes til å skylle munnen grundig etterpå.

**Laboratorietester:** Standard hematologiske og kjemiske tester i blod (blodtelling og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av Ribavirin Mylan-behandling er:

- |                |                                                                  |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| • Hemoglobin   | Voksne: $\geq 12$ g/dl (kvinner), $\geq 13$ g/dl (menn)          |
|                | Barn og ungdom: $\geq 11$ g/dl (jenter), $\geq 12$ g/dl (gutter) |
| • Trombocytter | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$                                      |
| • Nøytrofili   | $\geq 1500/\text{mm}^3$                                          |

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 under behandling, og deretter periodisk ifølge klinisk vurdering. HCV-RNA bør måles periodevis under behandling (se pkt. 4.2).

**For alle kvinner:** Kvinnelige pasienter må ta rutinemessige månedlige graviditetstester under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter må ta rutinemessige månedlige graviditetstester under behandlingen og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6).

Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse ved bruk av Ribavirin Mylan. Muligheten for å utvikle urinsyreregikt må derfor nøye overvåkes hos predisponerte pasienter.

**Bruk hos pasienter med sjeldne arvelige sykdommer:** Hver Ribavirin Mylan harde kapsel inneholder 15 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form

for areditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Resultater fra *in vitro* studier der en mikrosomtilberedning av både human lever og rottelever ble anvendt, tyder ikke på noen cytokrom-P450-enzymmediert metabolisme av ribavirin. Ribavirin hemmer ikke cytokrom P450-enzymmer. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at ribavirin inducerer leverenzymmer. Den potensielle risikoen for P450 enzybaserte interaksjoner er derfor minimal.

Ribavirin kan, ved dens hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, interferere med metabolismen av azatioprin, og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksisitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av pegylerte alfa-interferoner og ribavirin samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelttilfeller, der nytten ved samtidig behandling med ribavirin og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk overvåking ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksisitet, og behandling med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er utført med Ribavirin og andre legemidler bortsett fra peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Interferon alfa-2b: Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom Ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdose-farmakokinetikkstudie.

Antacida: Biotilgjengeligheten av ribavirin 600 mg ble redusert ved samtidig administrasjon av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon: AUC<sub>0-12</sub> minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

Nukleosidanaloger: Bruk av nukleosidanaloger, alene eller i kombinasjon med andre nukleosider, har resultert i laktacidose. Farmakologisk sett øker ribavirin antall fosforylerte metabolitter av purin-nukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan potensielt øke risikoen for laktacidose induert av purin-nukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Ribavirin Mylan og didanosin er ikke anbefalt. Mitokondriell toksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, noen av dem fatale, er blitt rapportert (se pkt. 4.4).

En forverring av anemi forårsaket av ribavirin er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt til HIV-behandling, selv om den eksakte mekanismen må undersøkes nærmere. Samtidig bruk av ribavirin og zidovudin er ikke anbefalt pga økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Man bør vurdere å erstatte zidovudin i et kombinert anti-retroviral behandlingsregime dersom dette allerede er etablert. Dette er spesielt viktig hos pasienter med zidovudin induert anemi i anamnesen.

På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare i inntil to måneder (fem halveringstider for ribavirin) etter avsluttet Ribavirin Mylan behandling (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tegn på at ribavirin interagerer med ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere eller proteasehemmere.

Motstridende funn er rapportert i litteraturen ved samtidig administrering av abacavir og ribavirin. Noen data viser til at pasienter med samtidig HIV/HCV-infeksjon som får abacavir-inneholdende antiretroviral behandling kan ha en risiko for lavere responsrate på pegylert interferon/ribavirin-behandling. Forsiktighet bør utvises når begge legemidler gis samtidig.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

## Kvinner i fruktbar alder/prevensjon hos menn og kvinner

*Kvinnelige pasienter:* Ribavirin Mylan må ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3). Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3). Behandling med Ribavirin Mylan må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet, rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om ribavirinets teratogene risiko for fosteret.

*Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere:* Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker Ribavirin Mylan (se pkt. 4.3 og 5.3). Ribavirin akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra kroppen. Det er ikke kjent om ribavirin i spermene vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for ribavirin, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen, og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med Ribavirin Mylan og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av ribavirin til partneren.

### Graviditet:

Ribavirin Mylan er kontraindisert under graviditet.

### Amming:

Det er ikke kjent om ribavirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming opphøre før behandling settes igang.

### Fertilitet:

#### *Prekliniske data:*

- Fertilitet: I dyrestudier medførte ribavirin reversible effekter på spermatogenesis (se pkt. 5.3)
- Teratogenisitet: Signifikant teratogent og/eller embryocidalt potensiale som oppstår ved doser så lave som én tyvendedel av den anbefalte humane dosen er vist for ribavirin i alle dyrearter der hvor adekvate studier er gjennomført (se pkt. 5.3).
- Gentoksisitet: Ribavirin inducerer gentoksisitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ribavirin Mylan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, imidlertid kan kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ha effekt. Pasienter som blir trøtte, sovige eller forvirret under behandlingen bør advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### **Voksne pasienter:**

Sikkerheten til Ribavirin Mylan kapsler er vurdert ut fra data fra fire kliniske studier hos pasienter som ikke tidligere har brukt interferon (interferon-naive pasienter): to studier undersøkte Ribavirin kapsler i kombinasjon med interferon alfa-2b, to studier undersøkte Ribavirin kapsler i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Pasienter som behandles med interferon alfa-2b og ribavirin etter tidligere tilbakefall fra interferonbehandling eller som blir behandlet for en kortere periode har sannsynligvis en bedre sikkerhetsprofil enn det som er beskrevet under.

Bivirkningene oppført i **Tabell 4** er basert på erfaring fra kliniske studier hos voksne naive pasienter behandlet i ett år, og bruk etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger som generelt tilskrives

interferonbehandling, men som er rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med ribavirin) er også oppført for referanse i **Tabell 4**. I tillegg henvises det til preparatomtalene til peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innenfor hvert organklassesytem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| <b>Tabell 4</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Ribavirin og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b |                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organklassesytem</b>                                                                                                                                             | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                           |
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                               |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                      | Virusinfeksjon, faryngitt                                                                                                                                                                     |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon                               |
| Mindre vanlige:                                                                                                                                                     | Infeksjon på injeksjonsstedet, nedre luftveisinfeksjon                                                                                                                                        |
| Sjeldne:                                                                                                                                                            | Lungebetennelse*                                                                                                                                                                              |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Uspesifisert neoplasme                                                                                                                                                                        |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                               |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                      | Anemi, nøytropeni                                                                                                                                                                             |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni                                                                                                                         |
| Svært sjeldne:                                                                                                                                                      | Aplastisk anemi*                                                                                                                                                                              |
| Ikke kjent:                                                                                                                                                         | Ren erytroblasti, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombocytopenisk purpura                                                                                                               |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                               |
| Mindre vanlige:                                                                                                                                                     | Hypersensitivitet overfor legemidlet                                                                                                                                                          |
| Sjeldne:                                                                                                                                                            | Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)                                                                                                                                           |
| Ikke kjent:                                                                                                                                                         | Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom, systemisk lupus erytematosus, vaskulitt, akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi                     |
| <b>Endokrine sykdommer</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                               |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme                                                                                                                                                             |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsrelaterte sykdommer</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                      | Anoreksi                                                                                                                                                                                      |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt                                                                                                                            |
| Mindre vanlige:                                                                                                                                                     | Diabets mellitus, hypertriglyseridemi*                                                                                                                                                        |
| <b>Psykiske lidelser</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                               |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                      | Depresjon, angst, emosjonell labilitet, insomni                                                                                                                                               |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Selv mordstanker, psykoser, aggressiv adferd, forvirring, agitasjon, sinne, endret sinnsstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt |
| Mindre vanlige:                                                                                                                                                     | Selv mordforsøk, panikkanfall, hallusinasjon                                                                                                                                                  |
| Sjeldne:                                                                                                                                                            | Bipolare sykdommer*                                                                                                                                                                           |
| Svært sjeldne:                                                                                                                                                      | Selv mord*                                                                                                                                                                                    |
| Ikke kjent:                                                                                                                                                         | Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand                                                                                                                                               |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                               |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                      | Hodepine, svimmelhet, munntørrhet, nedsatt konsentrasjon                                                                                                                                      |
| Vanlige:                                                                                                                                                            | Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, smakstap, hypoestesi, hyperestesi,                                                                                  |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi                                                                                                                                                                                                         |
| Mindre vanlige:                                               | Nevropati, perifer nevropati                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjeldne:                                                      | Anfall (kramper)*                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Svært sjeldne:                                                | Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polynevropati*                                                                                                                                                                                      |
| Ikke kjent:                                                   | Lammelse i ansikt, mononevropatier                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanlige:                                                      | Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne                                                                                                                                                 |
| Sjeldne:                                                      | Retinalblødninger*, retinopatier (inkludert maculaødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater*                                                                    |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanlige:                                                      | Vertigo, nedsatt hørsel/hørselstap, tinnitus, øresmerter                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanlige:                                                      | Palpitasjon, takykardi                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mindre vanlige:                                               | Hjerteinfarkt                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sjeldne:                                                      | Kardiomyopati, arytmi*                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Svært sjeldne:                                                | Hjerteiskemi*                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke kjent:                                                   | Perikardvæske*, perikarditt*                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Karsykdommer</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanlige:                                                      | Hypotensjon, hypertensjon, rødme                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sjeldne:                                                      | Vaskulitt                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Svært sjeldne:                                                | Perifer iskemi                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Svært vanlige:                                                | Dyspnø, hoste                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vanlige:                                                      | Epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste                                                                                         |
| Svært sjeldne:                                                | Lungeinfiltrater*, lungebetennelse*, interstitiell lungebetennelse*                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Svært vanlige:                                                | Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter                                                                                                                                                                                                                               |
| Vanlige:                                                      | Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofageal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivalblødning, gingivitt, løs avføring, tannforstyrrelse, forstoppelse, flatulens                        |
| Mindre vanlige:                                               | Pankreatitt, oral smerte                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sjeldne:                                                      | Iskemisk kolitt                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Svært sjeldne:                                                | Ulcerøs kolitt*                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ikke kjent:                                                   | Periodontale forstyrrelser, tannforstyrrelser, pigmentering av tungen                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanlige:                                                      | Leverforstørrelse, gulsott, hyperbilirubinemi*                                                                                                                                                                                                                         |
| Svært sjeldne:                                                | Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Svært vanlige:                                                | Alopesi, pruritus, tørr hud, utslett                                                                                                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                                      | Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaksjoner, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, nattsvette, hyperhidrose, dermatitt, akne, furunkel, erytem, urtikaria, hudforstyrrelse, blåmerke, økt svette, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse* |
| Sjeldne:                                                      | Kutan sarkoidose                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært sjeldne:                                                   | Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*                                                                                                                                                                |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Svært vanlige:                                                   | Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett                                                                                                                                                                                               |
| Vanlige:                                                         | Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter                                                                                                                                                                                   |
| Mindre vanlige:                                                  | Skjelettsmerte, muskelsvakhet                                                                                                                                                                                                               |
| Sjeldne:                                                         | Rabdomyolyse*, myositt*                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vanlige:                                                         | Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin                                                                                                                                                                                            |
| Sjeldne:                                                         | Nyresvikt, nyreinsuffisiens*                                                                                                                                                                                                                |
| Svært sjeldne:                                                   | Nefrotisk syndrom*                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vanlige:                                                         | <u>Kvinner</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenoré, brystsmerte, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostataforstørrelse, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)* |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Svært vanlige:                                                   | Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, tretthet, stivhet, pareksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet                                                                                                 |
| Vanlige:                                                         | Brystsmerte, ubehag i brystet, perifer ødem, sykdomsfølelse, smerte på injeksjonsstedet, føle seg unormal, tørste                                                                                                                           |
| Mindre vanlige:                                                  | Ansiktsødem,                                                                                                                                                                                                                                |
| Sjeldne:                                                         | Nekrose på injeksjonsstedet                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Undersøkelser</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Svært vanlige:                                                   | Vektøkning                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vanlige:                                                         | Biltryk                                                                                                                                                                                                                                     |

\* Ettersom ribavirin alltid forskrives sammen med et alfa-interferonprodukt, og de oppførte bivirkningene som er inkludert gjenspeiler erfaring etter markedsføring er det ikke mulig å eksakt kvantifisere frekvensen. Frekvensen rapportert over er fra kliniske studier med ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert).

En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på  $>4$  g/dl ble sett hos 30 % av pasientene som ble behandlet med Ribavirin og peginterferon alfa-2b og hos 37 % av pasientene behandlet med Ribavirin og interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåer falt under 10 g/dl hos opptil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Ribavirin i kombinasjon med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfellene av anemi, nøytropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Det var noen tilfeller av mer alvorlig nøytropeni hos pasienter som ble behandlet med ribavirin kapsler i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3: 39 av 186 [21 %] og WHO grad 4: 13 av 186 [7 %]). WHO grad 3 leukopeni ble også rapportert hos 7 % av denne behandlingsgruppen.

En økning i nivåer av urinsyre og indirekte bilirubin assosiert med hemolyse ble observert hos noen pasienter som ble behandlet med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske forsøk, men verdiene gikk tilbake til utgangsnivået fire uker etter avsluttet behandling. Hos pasienter med forhøyede urinsyrenivåer, utviklet svært få pasienter behandlet med kombinasjonen klinisk urinsyregikt. Dette krevde ikke modifisering eller avslutning av behandlingen hos noen av pasientene.

#### Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon:

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på  $>5$  % i studier for pasienter med samtidig HCV og HIV-infeksjon som fikk Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon) var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gammaglutamyltransferase

(9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

#### *Mitokondriell toksisitet:*

Mitokondriell toksisitet og laktacidose er blitt rapportert hos HIV-positive pasienter som fikk NRTI-behandling og ribavirin for samtidig HCV-infeksjon (se pkt. 4.4).

#### *Laboratorieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med dose-endring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt. 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b sammenlignet med pasienter som fikk Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofil-tall under 500 celler/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk ribavirin kapsler i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin <9,4 g/dl) ble rapportert hos 17 % (23/194) av pasientene behandlet med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

#### *Reduksjon i CD4-lymfocytter:*

Behandling med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble forefulgt med en reduksjon i absolutt CD4+-celletall innen de første 4 ukene uten en reduksjon i prosentandel av CD4+-celler. Reduksjonen i CD4+-celletall var reversibel ved dosereduksjon eller behandlingsstopp. Bruken av Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hadde ingen synlig negativ effekt på kontrollen av HIV-viremi under behandling eller oppfølging. Begrensede sikkerhetsdata (N=25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med CD4+-celletall <200 µl (se pkt. 4.4).

Se de respektive preparatomtalene til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

#### **Pediatrik populasjon:**

##### *I kombinasjon med peginterferon alfa-2b:*

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3-17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b og Ribavirin, var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekstap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med pegylert interferon alfa-2b og Ribavirin i 48 uker ble veksthemming sett som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Vekttap og veksthemming var svært vanlig under behandling (ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler) og veksthastigheten var hemmet (<3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker, var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet <3. persentil). 94 av 107 barn ble inkludert i en 5-årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos barna som ble behandlet i 24 uker enn for de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen hos barna som ble behandlet i 24 eller 48 uker, ble høyde-for-alder-persentilen redusert med henholdsvis 1,3 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) som ble behandlet i 24 uker og 40 % av barna (19/48) som ble behandlet i 48 uker, hadde en reduksjon på >15 persentiler i høyde-for-alder fra før behandling til slutten av den 5-årige langtidsoppfølgingen sammenlignet med utgangspunktpersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) som ble behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) som ble behandlet i 48 uker, viste en reduksjon på >30 persentiler i høyde-for-alder fra utgangspunkt før behandling til slutten av den 5-årige langtidsoppfølgingen. Fra før behandling til slutten av den 5-årige langtidsoppfølgingen hos barn som ble behandlet i 24 eller 48 uker, var det for vekt en reduksjon på henholdsvis 1,3 og 5,5 i vekt-for-alder persentiler. Fra før behandling til slutten av den 5-årige langtidsoppfølgingen hos barn som ble behandlet i 24 eller 48 uker, var det for BMI en reduksjon på

henholdsvis 1,8 og 7,5 i vBMI-for-alder persentiler. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjonen i høyde, vekt og BMI Z-skår som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon, ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingen av barn som ble behandlet i 48 uker (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i behandlingsfasene av denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøytropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet (29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøytropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon/depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %) og 5 pasienter fikk levotyroxinbehandling for hypotyreoidisme/forhøyet TSH.

#### Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer (i alderen 3 til 16 år) behandlet med interferon alfa-2b og Ribavirin i kombinasjonsbehandling, avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barn-og-ungdompopulasjonen som ble undersøkt tilsvarende den som ble sett hos voksne, selv om det er en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, her som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) ble sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var >15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var >30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna, viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på >15 persentiler, 10-12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og Ribavirin i opp til 48 uker ble det observert veksthemming som resulterte i redusert endelig høyde ved voksen alder hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og sinnelens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøytropeni.

Rapporterte bivirkninger oppført i **Tabell 5** er basert på erfaring fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker Ribavirin med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innenfor hvert organklasser system er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| <b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. |                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organklasser system</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                                                                                                                                                                             | Virusinfeksjon, faryngitt                                                                                                                                                                                           |
| Vanlige:                                                                                                                                                                                                   | Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungeinfeksjon, nasofaryngitt, streptokokk pharyngitt, otitis media, sinusitt, tannabscesser, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mindre vanlige:                                                                      | Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt                                                                                                                                                                                               |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Uspesifisert neoplasme                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Anemi, nøytropeni                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vanlige:                                                                             | Trombocytopeni, lymfadenopati                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Endokrine sykdommer</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Hypotyreoidisme                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Hypertyreoidisme, virilisme                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt                                                                                                                                                                                                                  |
| Vanlige:                                                                             | Hypertriglyseridemi, hyperurikemi                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Depresjon, insomni, emosjonell labilitet                                                                                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                                                             | Selv mordtanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, forstyrrelse i oppførsel, agitasjon, sønnambulisme, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati                                              |
| Mindre vanlige:                                                                      | Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt                                                                                                                                                                          |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Hodepine, svimmelhet                                                                                                                                                                                                                                       |
| Vanlige:                                                                             | Hyperkinesi, tremor, dysefoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet                                                                                                            |
| Mindre vanlige:                                                                      | Nevralgi, lårargi, psykomotorisk hyperaktivitet                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Øyesykdommer</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårløshet, forstyrrelse                                                                                                                                                                                           |
| Mindre vanlige:                                                                      | Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, forfob                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Takykardi, palpitasjon                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Karsykdommer</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Blekhet, rødme                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mindre vanlige:                                                                      | Hypotensjon                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Dyspné, takypné, epistakse, hoste, nesetetthet, irritasjon i nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode                                                                                                                                           |
| Mindre vanlige:                                                                      | Pipende pust, ubehag i nesene                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Svært vanlige:                                                                       | Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme                                                                                                                                                                                              |
| Vanlige:                                                                             | Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal forstyrrelse, forstoppelse, løs avføring, tannsmerte, tannforstyrrelse, ubehag i magen, smerte i munnen |
| Mindre vanlige:                                                                      | Gingivitt                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanlige:                                                                             | Unormal leverfunksjon                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mindre vanlige:                                                                      | Leverforstørrelse                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige:                                                           | Alopesi, utslett                                                                                                                                                                                                    |
| Vanlige:                                                                 | Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapuløst utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudforstyrrelse, neglforstyrrelse, hudmisfarging, tørr hud, erytem, blåmerke                                                |
| Mindre vanlige:                                                          | Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing                                                                                                                                                         |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                         |                                                                                                                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                                           | Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett                                                                                                                                                                       |
| Vanlige:                                                                 | Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon                                                                                                                                                               |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                     |
| Vanlige:                                                                 | Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri                                                                                                                                                        |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                        |                                                                                                                                                                                                                     |
| Vanlige:                                                                 | <u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Gutter</u> : testikkelsmerte                                                                                                  |
| Mindre vanlige:                                                          | <u>Jenter</u> : dysmenoré                                                                                                                                                                                           |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>         |                                                                                                                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                                           | Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, tretthet, stivhet, myalgi i influensalignende sykdom, asteni, sykdomsfølelse, irritabilitet |
| Vanlige:                                                                 | Brystsmerte, ødem, smerte, kløe på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, tørrhet på injeksjonsstedet, føle seg kald                                                                                        |
| Mindre vanlige:                                                          | Ubehag i brystet, ansiktsmerte, indurasjon på injeksjonsstedet                                                                                                                                                      |
| <b>Undersøkelser</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                                           | Redusert vekst og utvikling (reduisert høyde og/eller vekt for alderen)                                                                                                                                             |
| Vanlige:                                                                 | Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin                                                                                                                                               |
| Mindre vanlige:                                                          | Positiv for anti-tyreoid antistoff                                                                                                                                                                                  |
| <b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b> |                                                                                                                                                                                                                     |
| Vanlige:                                                                 | Huflærer                                                                                                                                                                                                            |
| Mindre vanlige:                                                          | Kontusjon                                                                                                                                                                                                           |

De fleste endringene i laboratorieverdier i kliniske studier med ribavirin/peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2). Under en klinisk studie med ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

#### **4.9 Overdosering**

I kliniske studier med Ribavirin brukt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maksimale overdosen som ble rapportert 10 g Ribavirin (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 MIE hver) tatt på en dag av en pasient ved et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på overvåkingen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger etter overdosering.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider eksklusive reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A B04.

### Virkningsmekanisme

Ribavirin (Ribavirin Mylan) er en syntetisk nukleosidanalogue som har vist aktivitet *in vitro* mot visse RNA- og DNA-virus. Mekanismen for hvordan Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b utøver sin effekt ved hepatitt C er ukjent.

### Farmakodynamiske effekter

Orale formuleringer av Ribavirin monoterapi har blitt undersøkt som behandling ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultatet av disse undersøkelsene viste at Ribavirin monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Voksen populasjon

Bruken av Ribavirin i kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ble undersøkt i flere kliniske studier. Inkluderte pasienter til disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved positiv HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR) test ( $\geq 50$  IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og unormal ALAT i serum.

#### *Naive pasienter*

Tre studier undersøkte bruken av interferon hos naive pasienter, to med Ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med Ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle studiene varte behandlingen i ett år etterfulgt av seks måneders oppfølging. Den vedvarende behandlingsresponsen på slutten av oppfølgingsperioden var signifikant høyere når Ribavirin kapsler ble gitt i tillegg til interferon alfa-2b (41 % vs 16 %,  $p < 0,001$ ).

I de kliniske studiene C95-132 og I95-143, viste Ribavirin + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling seg å være signifikant mer effektivt enn interferon alfa-2b monoterapi (fordobling i vedvarende respons). Kombinasjonsbehandling reduserte også andelen som fikk tilbakefall. Dette gjaldt alle hepatitt C genotyper, spesielt genotype 1, hvor andelen som fikk tilbakefall ble redusert med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b monoterapi.

I den kliniske studien C/I98-580 ble 1530 naive pasienter behandlet i ett år med et av de følgende kombinasjonsregimene:

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) ( $n = 511$ ).
- Ribavirin (1000/1200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) ( $n = 514$ ).
- Ribavirin (1000/1200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) ( $n = 505$ ).

I denne studien var kombinasjonen av Ribavirin og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av Ribavirin og interferon alfa-2b, spesielt hos pasienter infisert med genotype 1. Vedvarende behandlingsrespons ble vurdert ut fra responsraten seks måneder etter avsluttet behandling.

Hepatitt C genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer, som det er kjent at påvirker responsraten. Responsraten i denne studien viste seg imidlertid også å være avhengig av Ribavirindosen som ble gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de pasienter som fikk  $>10,6$  mg/kg Ribavirin (800 mg dose til en normalpasient på 75 kg), uavhengig av genotype eller virusmengde, viste det seg at responsraten var signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk  $\leq 10,6$  mg/kg Ribavirin (**Tabell 6**), mens responsraten hos pasienter som fikk  $>13,2$  mg/kg Ribavirin var enda høyere.

| <b>Tabell 6</b> Vedvarende responsrater av Ribavirin + peginterferon alfa-2b (med hensyn på Ribavirin -dose [mg/kg], genotype og virusmengde) |                          |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| HCV genotype                                                                                                                                  | Ribavirin - dose (mg/kg) | P 1,5/R     | P 0,5/R     | I/R         |
| <b>Alle genotyper</b>                                                                                                                         | <b>Alle</b>              | <b>54 %</b> | <b>47 %</b> | <b>47 %</b> |
|                                                                                                                                               | ≤ 10,6                   | 50 %        | 41 %        | 27 %        |
|                                                                                                                                               | > 10,6                   | 61 %        | 48 %        | 47 %        |
| <b>Genotype 1</b>                                                                                                                             | <b>Alle</b>              | <b>42 %</b> | <b>34 %</b> | <b>33 %</b> |
|                                                                                                                                               | ≤ 10,6                   | 38 %        | 25 %        | 20 %        |
|                                                                                                                                               | > 10,6                   | 48 %        | 34 %        | 34 %        |
| Genotype 1<br>≤ 600 000 IE/ml                                                                                                                 | <b>Alle</b>              | <b>73 %</b> | <b>51 %</b> | <b>45 %</b> |
|                                                                                                                                               | ≤ 10,6                   | 74 %        | 25 %        | 32 %        |
|                                                                                                                                               | > 10,6                   | 71 %        | 52 %        | 45 %        |
| Genotype 1<br>> 600 000 IE/ml                                                                                                                 | <b>Alle</b>              | <b>30 %</b> | <b>27 %</b> | <b>29 %</b> |
|                                                                                                                                               | ≤ 10,6                   | 27 %        | 25 %        | 17 %        |
|                                                                                                                                               | > 10,6                   | 37 %        | 27 %        | 29 %        |
| <b>Genotype 2/3</b>                                                                                                                           | <b>Alle</b>              | <b>82 %</b> | <b>80 %</b> | <b>79 %</b> |
|                                                                                                                                               | ≤ 10,6                   | 79 %        | 75 %        | 50 %        |
|                                                                                                                                               | > 10,6                   | 88 %        | 80 %        | 80 %        |

P1,5/R

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

P0,5/R

Ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 til 0,5 mikrogram/kg)

I/R

Ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en separat studie fikk 224 pasienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gang i uken i kombinasjon med ribavirin 800 mg – 1400 mg peroralt i 6 måneder (basert på kroppsvekt fikk kun tre pasienter som veide >107 kg dosen på 1400 mg) (Tabell 7). Tjuefire % hadde brodannende fibrose eller cirrhose (Knode 3/4).

| <b>Tabell 7</b> Virologisk respons ved behandlingsslutt, vedvarende virologisk respons og tilbakefall i forhold til Hepatitt C genotype og virusmengde* |                                                                                       |                               |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                         | Ribavirin 800-1400 mg/dag pluss peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg én gang i uken |                               |                      |
|                                                                                                                                                         | Behandlingsslutt respons                                                              | Vedvarende virologisk respons | Tilbakefall          |
| <b>Alle pasienter</b>                                                                                                                                   | <b>94 % (211/224)</b>                                                                 | <b>81 % (182/224)</b>         | <b>12 % (27/224)</b> |
| <b>HCV 2</b>                                                                                                                                            | <b>100 % (42/42)</b>                                                                  | <b>93 % (39/42)</b>           | <b>7 % (3/42)</b>    |
|                                                                                                                                                         | <b>100 % (20/20)</b>                                                                  | <b>95 % (19/20)</b>           | <b>5 % (1/20)</b>    |
|                                                                                                                                                         | <b>100 % (22/22)</b>                                                                  | <b>91 % (20/22)</b>           | <b>9 % (2/22)</b>    |
| <b>HCV 1</b>                                                                                                                                            | <b>93 % (169/182)</b>                                                                 | <b>79 % (143/182)</b>         | <b>14 % (24/166)</b> |
|                                                                                                                                                         | <b>93 % (92/99)</b>                                                                   | <b>86 % (85/99)</b>           | <b>8 % (7/91)</b>    |
|                                                                                                                                                         | <b>93 % (77/83)</b>                                                                   | <b>70 % (58/83)</b>           | <b>23 % (17/75)</b>  |

\* Enhver pasient med et ikke-detektbart HCV-RNA nivå ved oppfølgingsbesøket i uke 12, og manglende data ved oppfølgingsbesøket i uke 24 ble ansett som en vedvarende responder. Enhver pasient med manglende data ved og etter oppfølgingsbesøket i uke 12 ble ansett å være en non-responder ved oppfølgingsbesøket i uke 24.

Behandlingen med 6 måneders varighet i denne studien ble bedre tolerert enn ett-årsbehandlingen i den pivotale kombinasjonsstudien; for behandlingsavbrudd 5 % mot 14 %, og doseendring 18 % mot 49 %.

I en ikke-komparativ studie fikk 235 pasienter med genotype 1 og lav virusmengde (<600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gang i uken, i kombinasjon med vektjustert

Ribavirin. Total vedvarende responsraten etter 24 ukers behandlingsvarighet var 50 %. Førtien prosent av pasientene (97/235) hadde ikke-detekterbare plasma HCV-RNA-nivåer i uke 4 og uke 24 av behandlingen. I denne undergruppen var det en vedvarende virologisk responsrate på 92 % (89/97). Den høye vedvarende responsraten i denne undergruppen av pasienter ble sett i en interim-analyse (n=49) og er bekreftet prospektivt (n=48).

Begrensede historiske data indikerer at behandling i 48 uker kan være forbundet med en høyere vedvarende responsrate (11/11) og med en lavere risiko for tilbakefall (0/11 sammenlignet med 7/96 etter 24 ukers behandling).

En stor randomisert studie sammenlignet sikkerhet og effekt av behandling i 48 uker med to peginterferon alfa-2b/ **Ribavirin** -regimer [peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg og 1,0 mikrogram/kg subkutant en gang ukentlig begge i kombinasjon med **Ribavirin** 800 til 1400 mg peroralt daglig (delt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig med ribavirin 1000 til 1200 mg peroralt daglig (delt på to doser) hos 3070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C genotype 1. Behandlingsrespons ble målt som vedvarende virologisk respons (SVR), som defineres som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uke 24 etter behandling (se Tabell 8).

**Tabell 8 Virologisk respons ved behandlingsuke 12, respons ved behandlingsslutt, tilbakefallsrate\* og vedvarende virologisk respons (SVR)**

| Behandlingsgruppe                                                             | % (antall) pasienter                                     |                                                          |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                               | peginterferon alfa-2b<br>1,5 mikrogram/kg<br>+ Ribavirin | peginterferon alfa-2b<br>1,0 mikrogram/kg<br>+ Ribavirin | peginterferon alfa-2a<br>180 mikrogram<br>+ ribavirin |
| Ikke-detekterbar<br>HCV-RNA ved<br>behandlingsuke 12                          | 40 (407/1019)                                            | 38 (366/1016)                                            | 45 (466/1035)                                         |
| Respons ved<br>behandlingsslutt*                                              | 53 (542/1019)                                            | 49 (500/1016)                                            | 64 (667/1035)                                         |
| Tilbakefall*                                                                  | 24 (123/523)                                             | 20 (95/475)                                              | 32 (193/612)                                          |
| SVR*                                                                          | 40 (406/1019)                                            | 38 (386/1016)                                            | 41 (423/1035)                                         |
| SVR hos pasienter med<br>ikke-detekterbar<br>HCV-RNA ved<br>behandlingsuke 12 | 81 (328/407)                                             | 83 (303/366)                                             | 74 (344/466)                                          |

\*HCV-RNA PCR analyse med en nedre kvantitetsgrense på 27 IE/ml

Manglende tidlig virologisk respons ved behandlingsuke 12 (detekterbar HCV-RNA med en  $< 2 \log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet) var et kriterium for seponering av behandling.

I alle tre behandlingsgruppene var vedvarende virologiske responsrater like. Hos pasienter med afrikansk-amerikansk opprinnelse (som er kjent for å være en dårlig prognostisk faktor for å bli kvitt HCV) resulterte behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)/ Ribavirin i kombinasjonsbehandling i en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1,0 mikrogram/kg dose. Med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg pluss Ribavirin dose var vedvarende virologiske responsrater lavere hos pasienter med cirrhose, hos pasienter med normale ALAT-nivåer, hos pasienter med virusmengde  $> 600\,000$  IE/ml før behandling og hos pasienter  $> 40$  år. Kaukasiske pasienter hadde en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med de afrikansk-amerikanske. Blant pasientene med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt var tilbakefallsraten 24 %.

#### *Forutsigbarhet av vedvarende virologisk respons hos naive pasienter*

Virologisk respons ved uke 12, definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Virologisk respons ved uke 4, definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 1-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Disse tidspunktene (behandlingsuke 4 og behandlingsuke 12) har vist seg å være gode indikatorer på vedvarende respons (Tabell 9).

| <b>Tabell 9</b> Forventet verdi av virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg/ Ribavirin 800-1400 mg i kombinasjonsbehandling. |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                    | <b>Negativ</b>                    |                          |                          | <b>Positiv</b>              |                    |                          |
|                                                                                                                                                                    | Ingen respons ved behandlings-uke | Ingen vedvarende respons | Forventet verdi          | Respons ved behandlings-uke | Vedvarende respons | Forventet verdi          |
| <b>Genotype 1*</b>                                                                                                                                                 |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
| <b>Ved uke 4*** (n=950)</b>                                                                                                                                        |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
| negativ HCV-RNA                                                                                                                                                    | 834                               | 539                      | <b>65 %</b><br>(539/834) | 116                         | 107                | <b>92 %</b><br>(107/116) |
| negativ HCV-RNA eller $\geq 1$ log reduksjon i virusmengde                                                                                                         | 220                               | 210                      | <b>95 %</b><br>(210/220) | 730                         | 392                | <b>54 %</b><br>(392/730) |
| <b>Ved uke 12*** (n=915)</b>                                                                                                                                       |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
| negativ HCV-RNA                                                                                                                                                    | 508                               | 433                      | <b>85 %</b><br>(433/508) | 407                         | 328                | <b>81 %</b><br>(328/407) |
| negativ HCV-RNA eller $\geq 2$ log reduksjon i virusmengde                                                                                                         | 206                               | 205                      | <b>N/A†</b>              | 709                         | 402                | <b>57 %</b><br>(402/709) |
| <b>Genotype 2, 3**</b>                                                                                                                                             |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
| <b>Ved uke 12 (n= 215)</b>                                                                                                                                         |                                   |                          |                          |                             |                    |                          |
| negativ HCV-RNA eller $\geq 2$ log reduksjon i virusmengde                                                                                                         | 2                                 | 1                        | <b>50 %</b><br>(1/2)     | 213                         | 177                | <b>83 %</b><br>(177/213) |

\* Genotype 1 behandles i 48 uker.

\*\* Genotype 2/3 behandles i 24 uker.

\*\*\* De presenterte resultatene er fra et bestemt tidspunkt. Pasientens resultat for uke 4 eller uke 12 kan være manglende eller annerledes.

† Diskriterierne ble brukt i protokollen: Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $< 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, seponeres pasientens behandling. Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $> 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, re-testes HCV-RNA ved uke 24 og dersom positiv, seponeres pasientens behandling.

#### Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **Tabell 10**. Studie 1 (RIBAVIRIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Ribavirin (800 mg/dag) pluss peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) eller Ribavirin (800 mg/dag) pluss interferon alfa-2b (3MIU TIW) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Ribavirin (800-1200 mg/dag basert på vekt) pluss peginterferon alfa-2b (100 eller 150 mikrogram/uke, basert på vekt)

eller Ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt) pluss interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde <800 000 IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

| <b>Tabell 10</b> Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon |                                                                       |                                                         |                      |                                                                                                             |                                                                       |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                            | <b>Studie 1<sup>1</sup></b>                                           |                                                         |                      | <b>Studie 2<sup>2</sup></b>                                                                                 |                                                                       |                      |
|                                                                                                                                                                            | Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) | Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW) | p-verdi <sup>a</sup> | Ribavirin (800-1200 mg/dag) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 <sup>c</sup> mikrogram/uke) | Ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIE TIW) | p-verdi <sup>b</sup> |
| Alle                                                                                                                                                                       | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                                           | 0,047                | 44 % (23/52)                                                                                                | 31 % (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 = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-verdi basert på chi-square test.

c: pasienter <75 kg fikk 100 mikrogram/uke peginterferon alfa-2b og pasienter ≥75 kg fikk 150 mikrogram/uke peginterferon alfa-2b.

d: Ribavirindose var 800 mg for pasienter <60 kg, 1000 mg for pasienter 60-75 kg, og 1200 mg for pasienter >75 kg.

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

<sup>2</sup>Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(23): F27-F36.

### Histologisk respons

Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-skåren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet med Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant non-respondere. Når det gjelder aktivitet viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring og inget ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant redusert hos pasienter infisert med HCV Genotype 3.

### Tidligere behandlede pasienter

- Behandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt (pasienter med tilbakefall og non-respons) med peginterferon alfa-2b i kombinasjon med Ribavirin:

En ikke-komparativ studie ble 2293 pasienter med moderat til alvorlig fibrose, med tidligere behandlingssvikt med kombinasjonen alfa-interferon/ribavirin, rebehandlet med 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b subkutant én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert Ribavirin. Tidligere behandlingssvikt ble definert som tilbakefall eller non-respons (positiv HCV-RNA i slutten av minst 12 ukers behandling).

Pasienter som var HCV-RNA-negative i behandlingsuke 12 fortsatte behandling i 48 uker og ble fulgt opp i 24 uker etter behandling. Respons uke 12 ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som ikke-detekterbar HCV-RNA i 24 uker etter behandling (**Tabell 11**).

**Tabell 11** Responsfrekvens på rebehandling hos pasienter med tidligere behandlingssvikt

|                           | Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA<br>i behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling |                              |                              |                              |                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                           | interferon alfa/ribavirin                                                             |                              | peginterferon alfa/ribavirin |                              | Total<br>populasjon*          |
|                           | Respons<br>uke 12 % (n/N)                                                             | SVR % (n/N)<br>99% KI        | Respons<br>uke 12 %<br>(n/N) | SVR % (n/N)<br>99% KI        | SVR % (n/N)<br>99 % KI        |
| Totalt                    | 38,6 (549/1423)                                                                       | 59,4 (326/549)<br>54,0; 64,8 | 31,5 (272/863)               | 50,4 (137/272)<br>42,6; 58,2 | 21,7 (497/2293)<br>19,5; 23,9 |
| Tidligere respons         |                                                                                       |                              |                              |                              |                               |
| Tilbakefall               | 67,7 (203/300)                                                                        | 59,6 (121/203)<br>50,7; 68,5 | 58,1 (200/344)               | 52,5 (105/200)<br>43,4; 61,6 | 37,7 (243/645)<br>32,8; 42,6  |
| Genotype 1/4              | 59,7 (129/216)                                                                        | 51,2 (66/129)<br>39,8; 62,5  | 48,6 (122/251)               | 44,3 (54/122)<br>32,7; 55,8  | 28,6 (134/468)<br>23,3; 34,0  |
| Genotype 2/3              | 88,9 (72/81)                                                                          | 73,6 (53/72)<br>(60,2; 87,0) | 83,7 (77/92)                 | 64,9 (50/77)<br>50,9; 78,9   | 61,3 (106/173)<br>51,7; 70,8  |
| NR                        | 28,6 (258/903)                                                                        | 57,0 (147/258)<br>49,0; 64,9 | 12,4 (59/476)                | 44,1 (26/59)<br>27,4; 60,7   | 13,6 (188/1385)<br>11,2; 15,9 |
| Genotype 1/4              | 23,0 (182/790)                                                                        | 51,6 (94/182)<br>42,1; 61,2  | 9,9 (44/446)                 | 38,6 (17/44)<br>19,7; 57,5   | 9,9 (123/1242)<br>7,7; 12,1   |
| Genotype 2/3              | 67,9 (74/109)                                                                         | 70,3 (52/74)<br>56,6; 84,0   | 55,5 (15/28)                 | 60,0 (9/15)<br>27,4; 92,6    | 46,0 (63/137)<br>35,0; 57,0   |
| Genotype                  |                                                                                       |                              |                              |                              |                               |
| 1                         | 30,2 (343/1135)                                                                       | 51,3 (176/343)<br>44,4; 58,3 | 23,0 (162/704)               | 42,6 (69/162)<br>32,6; 52,6  | 14,6 (270/1846)<br>12,5; 16,7 |
| 2/3                       | 77,1 (185/240)                                                                        | 73,0 (135/185)<br>64,6; 81,4 | 75,6 (96/127)                | 63,5 (61/96)<br>50,9; 76,2   | 55,3 (203/367)<br>48,6; 62,0  |
| 4                         | 42,5 (17/40)                                                                          | 70,6 (12/17)<br>42,1; 99,1   | 44,4 (12/27)                 | 50,0 (6/12)<br>12,8; 87,2    | 28,4 (19/67)<br>14,2; 42,5    |
| METAVIR<br>Fibrose-grad   |                                                                                       |                              |                              |                              |                               |
| F2                        | 46,0 (193/422)                                                                        | 66,8 (129/193)<br>58,1; 75,6 | 33,6 (78/232)                | 57,7 (45/78)<br>43,3; 72,1   | 29,2 (191/653)<br>24,7; 33,8  |
| F3                        | 38,6 (163/429)                                                                        | 62,6 (102/163)<br>52,8; 72,3 | 32,4 (78/241)                | 51,3 (40/78)<br>36,7; 65,9   | 21,9 (147/672)<br>17,8; 26,0  |
| F4                        | 33,6 (192/572)                                                                        | 49,5 (95/192)<br>40,2; 58,8  | 29,7 (116/390)               | 44,8 (52/116)<br>32,9; 56,7  | 16,5 (159/966)<br>13,4; 19,5  |
| Utgang ved<br>virusmengde |                                                                                       |                              |                              |                              |                               |
| HVL (>600000<br>IE/ml)    | 32,4 (280/864)                                                                        | 56,1 (157/280)<br>48,4; 63,7 | 26,5 (152/573)               | 41,4 (63/152)<br>31,2; 51,7  | 16,6 (239/1441)<br>14,1; 19,1 |
| LVL (≤600000<br>IE/ml)    | 48,3 (269/557)                                                                        | 62,8 (169/269)<br>55,2; 70,4 | 41,0 (118/288)               | 61,0 (72/118)<br>49,5; 72,6  | 30,2 (256/848)<br>26,1; 34,2  |

NR: Non-responder definert som positiv serum/plasma-HCV-RNA ved slutten av minst 12 ukers behandling.

Plasma-HCV-RNA måles med en forskningsbasert kvantitativ polymerase chain reaction assay ved et sentralt laboratorium

\*Intent to treat-populasjonen inkluderer 7 pasienter hvor minimum 12 uker av tidligere behandling ikke kunne verifiseres.

Totalt hadde ca. 36 % (821/2286) av pasientene ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA i plasma i uke 12 av behandlingen, målt ved bruk av en forskningsbasert test (deteksjonsgrense 125 IE/ml). I denne undergruppen var vedvarende virologisk responsrate 56 % (463/823). For pasienter med tidligere behandlingssvikt med ikke-pegylert interferon eller pegylert interferon og som var negative i uke 12, var vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Av 480 pasienter med > 2 log

virusreduksjon, men med detekterbart virus i uke 12, fortsatte totalt 188 pasienter med behandling. Hos disse pasientene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 %.

Det var lavere sannsynlighet for at non-respondere på tidligere behandling med pegylert interferon alfa/ribavirin oppnådde en uke 12-respons på rebehandling, sammenlignet med non-respondere på ikke-pegylert interferon-alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Hvis en uke 12-respons ble oppnådd, var det likevel liten forskjell i SVR uavhengig av tidligere behandling eller tidligere respons.

- Rebehandling av pasienter med tilbakefall etter kombinasjonsbehandling med Ribavirin og interferon alfa-2b

To studier undersøkte bruken av Ribavirin + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling hos pasienter med tilbakefall (C95-144 og I95-145); 345 pasienter med kronisk hepatitt som fikk tilbakefall etter forrige interferonbehandling, ble behandlet i seks måneder etterfulgt av seks måneders oppfølging. Kombinasjonsbehandling med Ribavirin + interferon alfa-2b resulterte i en vedvarende virologisk respons som var ti ganger høyere enn den med interferon alfa-2b alene (49 % vs 5 %,  $p < 0,0001$ ). Denne fordelingen ble oppnådd uavhengig av standardmarkører for responsen på interferon alfa-2b, som for eksempel virusnivå, hepatitt C genotype og histologisk fase.

#### Effektdata over lenger tid - Voksne

To store langtidsoppfølgingsstudier inkluderte 1071 pasienter og 567 pasienter etter behandling i tidligere studier med henholdsvis ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Ribavirin) og pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Ribavirin). Hensikten med studiene var å evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. Minst 5 års langtidsoppfølging var fullført etter behandling hos henholdsvis 462 pasienter og 327 pasienter. Henholdsvis tolv av 492 vedvarende respondere og kun 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i disse studiene.

Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons etter 5 år er 97 % (95 % KI: 95-99 %) for pasienter som får ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Ribavirin), og 99 % (95 % KI: 98-100 %) for pasienter som får pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Ribavirin).

Vedvarende virologisk respons etter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylert og ikke-pegylert, med eller uten Ribavirin) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og tilhørende "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatisk tilbakefall hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

#### Pediatrik populasjon

##### *Ribavirin i kombinasjon med pegylert interferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie, og fikk Ribavirin 15 mg/kg per dag pluss pegylert interferon alfa-2b 60 mikrogram/m<sup>2</sup> en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunktet. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV genotype 1 og 63 % <12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger, må nytte/risiko ved kombinasjonen av Ribavirin og peginterferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **Tabell 12**.

**Tabell 12** Vedvarende virologiske responsrater (n<sup>a,b</sup> (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter  
n = 107

|                         | 24 uker       | 48 uker      |
|-------------------------|---------------|--------------|
| Alle Genotyper          | 26/27 (96 %)  | 44/80 (55 %) |
| Genotype 1              | -             | 38/72 (53 %) |
| Genotype 2              | 14/15 (93 %)  | -            |
| Genotype 3 <sup>c</sup> | 12/12 (100 %) | 2/3 (67 %)   |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| Genotype 4 | - | 4/5 (80 %) |
|------------|---|------------|

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uke etter behandling, nederste deteksjonsgrense= 125 IE/ml.

b: n = antall respondere/ antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (<600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

#### *Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbart HCV-RNA (målt ved et sentralt laboratorium med en forskningsbasert RT-PCR analyse) ble inkludert i to multisenterundersøkelser, og fikk Ribavirin 15 mg/kg per dag pluss interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre ganger per uke i ett år, etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % gutter, 80 % kaukasiere og 78 % genotype 1, 64 % ≤12 år. Den inkluderte populasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene var de vedvarende virologiske responsratene hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne. På grunn av mangel på data i disse to multisenterstudiene med barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensiale for bivirkninger, må nytte/risiko av kombinasjonen av ribavirin og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1. 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **Tabell 13**.

| <b>Tabell 13</b> Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | <b>Ribavirin 15 mg/kg/dag<br/>+<br/>interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 ganger i uken</b> |
| Total respons <sup>a</sup> (n=118)                                                      | 54 (46 %)*                                                                                     |
| Genotype 1 (n=92)                                                                       | 33 (36 %)*                                                                                     |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                   | 21 (81 %)*                                                                                     |

\*Antall (%) pasienter

<sup>a</sup>Definert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

#### Effektdata over lengre tid - Pediatrisk populasjon

##### *Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varigheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatriske pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

##### *Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i de to tidligere nevnte multisenterstudiene. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 %

(51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med Ribavirin, resulterte i langtids fjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarsinom).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrasjon av en enkeltdose (gjennomsnittlig  $T_{max} = 1,5$  timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (enkeltdosehalveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er omfattende, cirka 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid cirka 45 %-65 %, trolig på grunn av "first pass" metabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og  $AUC_{0-\infty}$  etter inntak av enkeltdoser på 200-1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

### Distribusjon

Transport av ribavirin i ikke-plasma kompartment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en  $e_s$ -lignende nukleosidlikevektstransportør. Denne typen transportører finnes på så å si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i fullblod:plasma er ca. 60:1. Overskuddet av ribavirin i fullblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene.

### Biotransformasjon

Ribavirin har to ruter for metabolisme: 1) en reversibel forstyrringsvei og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazolkarboksamid- og triazolkarboksylsyre metabolitt utskilles via nyrene.

Det er vist at Ribavirin gir høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både  $AUC$  og  $C_{max}$ ). Dette kan skyldes den høye "first pass" metabolismen og overføring innen og mellom blodkompartiment.

### Eliminasjon

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort  $AUC_{12\text{ timer}}$  i forhold til etter enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter cirka fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 2200 nanogram/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminasjon fra ikke-plasma kompartment.

Overføring til sædvæske: Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient, er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Effekt av matinntak: Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold ( $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. I den pivotale kliniske effektstudien ble pasientene informert om å ta ribavirin samtidig med måltid for å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Nyrefunksjon: Farmakokinetikken av enkeltdoser ribavirin var endret (økt  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$ ) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance

>90 ml/minutt). Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

**Leverfunksjon:** Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klassifisering A, B eller C) ligner den som er sett hos normale kontroller.

**Eldre ( $\geq 65$  år):** Spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

**Populasjonsfarmakokinetisk analyse** ble utført med spredte innsamlede serumkonsentrasjonsverdier fra fire kontrollerte kliniske studier. Den derfra utledede clearancemodellen viste at kroppsvekt, kjønn, alder og serumkreatinin var de viktigste variablene. Clearance var ca. 20 % høyere for menn enn for kvinner. Clearance økte som funksjon av kroppsvekt og sank fra og med 40 års alderen. Effekten av disse variablene på ribavirinclearance ser ut til å være av begrenset klinisk betydning på grunn av den betydelige residualvariabiliteten som ikke forklares av modellen.

#### **Pediatrisk populasjon:**

##### **Ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b**

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for Ribavirin og peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av peginterferon alfa-2b på 60 mikrogram/m<sup>2</sup>/uke, er den log overførte ratio estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 98 % (90 % KI: 141-177 %) høyere enn sett hos voksne på 1,5 mikrogram/kg/uke. Farmakokinetikken til Ribavirin (dosenormalisert) i denne studien var lik de rapportert i en tidligere studie med Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom og hos voksne pasienter.

##### **Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b**

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for Ribavirin kapsler og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **Tabell 14**. Farmakokinetikken til Ribavirin og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

| <b>Tabell 14</b> Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdose farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Ribavirin kapsler administrert til barn eller ungdom med kronisk hepatitt C. |                                                                    |                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PARAMETER</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg/dag fordelt på<br>2 doser<br>(n = 17) | <b>Interferon alfa-2b</b><br>3 MIE/m <sup>2</sup> tre ganger per uke<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (time)                                                                                                                                                                                | 1,9 (83)                                                           | 5,9 (36)                                                                         |
| C <sub>max</sub> (nanogram/ml)                                                                                                                                                                         | 3275 (25)                                                          | 51 (48)                                                                          |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)                                                                                                                                                                          | 29774 (26)                                                         | 622 (48)                                                                         |
| Tilsvarende clearance<br>(ml·time/kg)                                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                          | Ikke undersøkt                                                                   |

\*AUC<sub>0-12</sub> (nanogram·time/ml) for Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (ng·h/ml) for interferon alfa-2b

#### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

**Ribavirin:** Ribavirin er vist å være embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter hvor det er studert ved doser vesentlig lavere enn den anbefalte humane dosen. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og magetarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter fikk rotteunger dosert fra dag 7 til 63 etter fødselen med 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin, en doserelatert reduksjon i totalvekst som senere viste seg som en liten reduksjon i kroppsvekt, lengde fra hode til rumpe (CRL) og benlengde. På slutten av

rekonvalesensperioden var tibiale og femorale endringer minimale, men generelt statistisk signifikante sammenlignet med kontroller med hanrotter ved alle dosenivåer og hos hunrotter dosert med de to høyeste dosene sammenlignet med kontroller. Ingen histopatologiske effekter på ben ble sett. Ingen ribavirineffekter ble sett på nevrologisk adferdsutvikling eller reproduktiv utvikling. Plasmakonsentrasjoner oppnådd hos rotteunger var under humane plasmakonsentrasjoner ved terapeutisk dose.

Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppstår kort tid etter innledning av doseringen, men reverseres raskt etter at behandlingen avbrytes.

I 3- og 6-månedersstudier med mus for å undersøke ribavirin-induserte effekter på testikler og spermier, oppsto spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemisk eksponering vesentlig under det man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert toksisitet i testikler i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetsstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 *in vitro* transformasjonstester. Gentoksisk aktivitet ble observert i mikelyntestester, og ved doser på 20-200 mg/kg i en mikronukleus test på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppsto hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter.

Konvensjonelle karsinogenstudier hos gnagere med lav eksponering sammenlignet med hos mennesker under terapeutiske forhold (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus) viste ikke tumorfremkallende egenskaper hos ribavirin. Videre fremkalte ikke ribavirin tumorer ved den maksimalt tolererte dosen på 300 mg/kg (plasma eksponeringsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26 ukers karsinogenstudie med den heterozygote p53 (+/-) musemodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

Ribavirin pluss interferon: Administrasjon av ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ga ingen effekter utenom de som tidligere er sett med de aktive substansene alene. Den viktigste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

## 6. FARMASØYTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapsel inneholder:

- Mikrokrysdlinisk cellulose
- Laktosemonohydrat
- Krysskarmelløsenatrium
- Povidon

Kapselskall:

- Geatint

- Titandioksid (E 171).

Kapselens trykk:

- Skjellakk
- Propylenglykol
- Ammoniumhydroksid, konsentrat
- Gul jernoksid (E172)
- Indigotin (E132)
- Titandioksid (E171).

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

Boks: 36 måneder

Blister: 36 måneder

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Blister: Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Ribavirin Mylan kapsler er pakket i:

HDPE (polyetylen med høy tetthet)-boks med barnesikret skrukork av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser på 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Blistere:

Eske med 56 eller 168 harde kapsler i PVC/Aclar-blistere (aluminiumsfolie).

Endoseblistere:

Eske med 56×1, 84×1, 112×1, 140×1 og 168×1 harde kapsler i perforerte PVC/Aclar-endoseblistere (aluminiumsfolie).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/634/001

EU/1/10/634/002

EU/1/10/634/003

EU/1/10/634/004

EU/1/10/634/005

EU/1/10/634/006

EU/1/10/634/007

EU/1/10/634/008

EU/1/10/634/009

EU/1/10/634/010

EU/1/10/634/011

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Utgått markedsføringstillatelse

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

- **Vilkår eller restriksjoner vedrørende leveranse og bruk som er pålagt innehaveren av markedsføringstillatelsen**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

### Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

Utgått markedsføringsstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

# Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Eske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Mylan 200 mg kapsler, harde  
Ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En hard kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56×1 kapsler, harde  
84×1 kapsler, harde  
112×1 kapsler, harde  
140×1 kapsler, harde  
168×1 kapsler, harde  
56 kapsler, harde  
84 kapsler, harde  
112 kapsler, harde  
140 kapsler, harde  
168 kapsler, harde

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget for bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Boks: Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Blister: Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ribavirin Mylan kapsler, harde

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****Boks****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Mylan 200 mg kapsler, harde  
Ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 kapsler, harde  
112 kapsler, harde  
140 kapsler, harde  
168 kapsler, harde

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Batch

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

Reseptpliktig legemiddel.

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/Aclar-aluminium

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ribavirin Mylan 200 mg kapsler, harde  
ribavirin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Generics [UK] Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

## B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Ribavirin Mylan 200 mg kapsler, harde ribavirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ribavirin Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ribavirin Mylan
3. Hvordan du bruker Ribavirin Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ribavirin Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Ribavirin Mylan er og hva det brukes mot

Ribavirin Mylan inneholder virkestoffet ribavirin. Ribavirin Mylan stanser formering av mange typer virus, inkludert hepatitt C-virus. Ribavirin Mylan må ikke brukes uten interferon alfa-2b, dvs. Ribavirin Mylan må ikke brukes alene.

*Tidligere ubehandlede pasienter:*

Ribavirin Mylan i kombinasjon med interferon alfa-2b brukes til å behandle pasienter fra og med 3 år som har kronisk hepatitt C (HCV)-infeksjon. En mikstur, oppløsning er tilgjengelig for barn som veier under 47 kg.

*Tidligere behandlede voksne pasienter:*

Ribavirin Mylan i kombinasjon med interferon alfa-2b brukes til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C som tidligere har vist respons på behandling med interferon alfa alene, men som har fått sykdommen tilbake.

Det foreligger ingen informasjon om sikkerhet og effektivitet ved bruk av Ribavirin Mylan med pegylert eller andre typer interferon (dvs. ikke alfa-2b).

#### 2. Hva du må vite før du bruker Ribavirin Mylan

**Bruk ikke Ribavirin Mylan**

Hvis følgende gjelder deg eller barnet du har omsorg for, **ikke ta** Ribavirin Mylan og **informér legen din** dersom du:

- er **allergisk** (overfølsom) overfor ribavirin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- er **gravid eller planlegger å bli gravid** (se avsnitt "Graviditet, amming og fertilitet").
- **ammer**.
- har hatt problemer med **hjertet** ditt i løpet av de siste 6 måneder.
- har en alvorlig medisinsk tilstand som gjør deg svært svak.
- har alvorlig **nyresykdom** og/eller står på hemodialyse.
- har et alvorlig problem med **leveren** din utenom kronisk hepatitt C.
- har en type **blodsykdom**, som anemi (lavt blodtall), talassemi, sigdcelleanemi.

- har autoimmun hepatitt eller andre problemer med **immunsystemet**.
- tar medisiner som svekker immunsystemet ditt (som beskytter deg mot infeksjoner og visse sykdommer).

Barn og ungdom må ikke få kombinasjonsbehandling med Ribavirin Mylan og alfainterferoner hvis det tidligere har vært tilfeller av alvorlige nervøse eller mentale lidelser, slik som alvorlig depresjon, eller tanker om selvmord eller selvmordsforsøk.

Husk: Les også avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedlegget til interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandling med dette legemidlet.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ribavirin Mylan.

Søk **umiddelbart** medisinsk hjelp dersom du får symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (slik som pustebesvær, pipende pust eller hudutslett) i løpet av behandlingen.

Barn og ungdom som veier mindre enn 47 kg:

Bruk av Ribavirin Mylan harde kapsler er ikke anbefalt. En mikstur med ribavirin er tilgjengelig for barn fra og med 3 år og ungdommer som veier mindre enn 47 kg.

Du bør **informere legen din** dersom du eller barnet du har omsorg for:

- er en voksen som har eller har hatt en alvorlig **nervøs eller mental lidelse**, forvirring, bevisstløshet, eller har hatt **selvmordstanker** eller har **forsøkt å begå selvmord**, eller **tidligere har misbrukt stoff (f.eks. alkohol eller narkotika)**.
- har hatt **depresjon** eller utvikler symptomer assosiert med depresjon (f.eks. tristhetsfølelse, motløshet osv.) i løpet av behandlingen med dette legemidlet (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- er en kvinne i **fruktbar** alder (se avsnitt "Graviditet, amming og fertilitet").
- er en **mann** og din kvinnelige partner er i fruktbar alder (se avsnitt "Graviditet, amming og fertilitet").
- har eller tidligere har hatt alvorlig **niervesykdom**.
- er over **65 år** eller dersom du har **nyreproblemer**.
- har eller har hatt noen **alvorlig lidelse**.
- har **tyreoideaproblemer**.

Under kombinasjonsbehandling med Ribavirin Mylan og alfa-interferoner ble det rapportert **tann- og tannkjøttlidelser** som kan føre til tap av tenner. I tillegg ble **munntørrehet** som kan ha en ødeleggende effekt på tenner og slimhinner i munnen, rapportert under langtids kombinasjonsbehandling med Ribavirin Mylan og alfainterferon. Du skal børste tennene grundig to ganger daglig og ha regelmessige tannundersøkelser. I tillegg kan noen pasienter få **oppkast**. Dersom dette skjer deg, sørg for å skylle munnen grundig etterpå.

Under kombinasjonsbehandling med Ribavirin Mylan og alfainterferoner kan pasienter oppleve **øyesykdommer** eller synstap i sjeldne tilfeller. Dersom du får ribavirin og et alfainterferon i kombinasjonsbehandling, bør du gjennomgå en øyeundersøkelse. Enhver pasient som klager på reduksjon eller tap av syn må raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Pasienter med eksisterende øyesykdom (f.eks. diabetisk eller hypertensiv retinopati) bør gjennomgå periodiske øyeundersøkelser under kombinasjonsbehandling med ribavirin og et alfainterferon.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin og et alfainterferon bør avsluttes hos pasienter som utvikler ny eller forverret øyesykdom.

### Barn og ungdom:

Bruk av Ribavirin Mylan er ikke anbefalt til barn under 3 år. En mikstur med ribavirin er tilgjengelig til barn fra og med 3 år og ungdom som veier mindre enn 47 kg.

Husk: Les også avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler” i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandlingen.

### Andre legemidler og Ribavirin Mylan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet du har omsorg for bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler og/eller:

- er infisert med både **humant immunsviktvirus** (HIV-positiv) og **hepatitt C-virus** (HCV) og behandles med anti-HIV legemidler – [nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI)] og/eller høyaktiv antiretroviral behandling (**HAART**):
  - o Samtidig bruk av Ribavirin Mylan med alfainterferon og et anti-HIV legemiddel kan øke risikoen for melkesyreacidose, leversvikt og utvikling av unormale blodverdier (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, enkelte hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater).
  - o Med **zidovudin** eller **stavudin**, er det ikke klarlagt om Ribavirin Mylan vil endre virkningen av disse legemidlene. Blodet ditt vil derfor testes regelmessig for å få en forsikring om at HIV-infeksjonen ikke forverres. Hvis den forverres, vil legen din avgjøre om Ribavirin Mylan behandlingen din bør endres. I tillegg kan pasienter som får **zidovudin** med **ribavirin** i kombinasjon med **alfainterferoner** ha en økt risiko for å utvikle anemi (lavt antall røde blodceller). Samtidig bruk av zidovudin og ribavirin i kombinasjon med alfainterferoner er derfor ikke anbefalt.
  - o På grunn av risikoen for melkesyreacidose (oppbygning av melkesyre i kroppen) og pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen) er bruken av **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefalt og bruken av **ribavirin** og **stavudin** bør unngås.
  - o Pasienter med samtidig infeksjon og med langtidsvarig leversykdom som får HAART kan ha økt risiko for forverret leverfunksjon. Risikoen i denne undergruppen av pasienter kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Husk: Les også avsnittet ”Andre legemidler” i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b før du starter kombinasjonsbehandling.

### Inntak av Ribavirin Mylan sammen med mat og drikke

Ribavirin Mylan skal tas sammen med mat. (se avsnitt 3).

### Graviditet, amming og fertilitet

#### Graviditet

Dersom du er **gravid**, må du ikke ta Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan kan være meget skadelig for ditt ufødte barn (embryo).

Både kvinnelige og mannlige pasienter må ta **spesielle forholdsregler** ved seksuell aktivitet hvis det finnes en mulighet for graviditet:

- **Kvinner** eller **kvinne** i fruktbar alder:
  - o Du må ta en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal diskuteres med legen din.
- **Menn**:

Du må ikke ha sex med en gravid kvinne med mindre du **bruker kondom**. Dette vil minske muligheten for at kvinnen får ribavirin i kroppen. Hvis din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men er i fruktbar alder, må hun ta en graviditetstest hver måned under behandling og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller din kvinnelige partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel i løpet av den tiden du tar Ribavirin Mylan og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Dette skal diskuteres med legen din (se avsnitt ”Bruk ikke Ribavirin Mylan”).

#### Amming

Dersom du er en kvinne som **ammer** må du ikke ta Ribavirin Mylan. Avbryt ammingen før du starter med Ribavirin Mylan.

### Kjøring og bruk av maskiner

Ribavirin Mylan påvirker ikke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan interferon alfa-2b påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Kjør derfor ikke bil og bruk ikke maskiner hvis du blir trett, søvnig eller forvirret av denne behandlingen.

### Ribavirin Mylan inneholder laktose

Hver Ribavirin Mylan kapsel inneholder en liten mengde **laktose**. Hvis legen din har fortalt deg at du **ikke tåler visse sukkerarter**, så diskuter dette med legen før du tar legemidlet.

## 3. Hvordan du bruker Ribavirin Mylan

### Generell informasjon om å ta Ribavirin Mylan:

Hvis barnet du har omsorg for er **under 3 år**, gi ikke legemidlet.

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apotek hvis du er usikker.

Ta ikke mer enn anbefalt dose og ta legemidlet i hele perioden det er forskrevet. Legen din har fastsatt den korrekte dosen av Ribavirin Mylan basert på hvor mye du eller barnet du har omsorg for veier.

**Standard blodprøver** vil bli tatt for å undersøke blodet, nyrene og leverfunksjonen din.

- Det vil regelmessig bli tatt prøver av blodet ditt slik at legen din skal vite om behandlingen virker.
- Avhengig av resultatene fra disse prøvene kan legen din endre/tilpasse antall harde kapsler du eller barnet du har omsorg for skal ta, foreskrive en annen pakningsstørrelse av Ribavirin Mylan og/eller endre varigheten av behandlingen.
- Hvis du har eller utvikler alvorlig nyre- eller leverproblemer, vil behandlingen avbrytes.

Den anbefalte dosen, som avhenger av hvor mye pasienten veier, er vist i tabellen under:

1. Se etter raden som viser hvor mye den voksne eller barnet/ungdommen veier.  
Husk: Hvis barnet er under 3 år, gi ikke legemidlet.
2. Les videre på den samme raden for å se hvor mange harde kapsler som skal tas.  
Husk: Hvis legens instruksjoner er forskjellige fra antallet i tabellen under, følg legens instruksjoner.
3. Hvis du har spørsmål om dosen, spør legen din.

| Ribavirin Mylan til oral bruk - dose basert på kropsvekt |                                                        |                                               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hvis den <b>voksne</b> veier (kg)                        | Vanlig daglig Ribavirin Mylan dose                     | Antall 200 mg kapsler                         |
| <65                                                      | 800 mg                                                 | 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om kvelden |
| 65-80                                                    | 1000 mg                                                | 2 kapsler om morgenen og 3 kapsler om kvelden |
| 81-105                                                   | 1200 mg                                                | 3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om kvelden |
| >105                                                     | 1400 mg                                                | 3 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden |
| Hvis <b>barnet/ungdommen</b> veier (kg)                  | Vanlig daglig Ribavirin Mylan dose                     | Antall 200 mg kapsler                         |
| 47-49                                                    | 600 mg                                                 | 1 kapsel om morgenen og 2 kapsler om kvelden  |
| 50-65                                                    | 800 mg                                                 | 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om kvelden |
| >65                                                      | se voksendose og korresponderende antall harde kapsler |                                               |

Ta din foreskrevne dose oralt sammen med vann og i forbindelse med et måltid. De harde kapslene må ikke tygges. For barn eller ungdom som ikke kan svelge en hard kapsel, er ribavirin mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Husk: Ribavirin Mylan skal kun brukes i kombinasjon med interferon alfa-2b ved hepatitt C-virusinfeksjon. For å få fullstendig informasjon, les også avsnittet "Hvordan du bruker" i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b.

Legemidler med interferoner kan forårsake uvanlig tretthet. Hvis du injiserer legemidlet selv eller gir det til et barn, gjør det ved sengetid.

#### **Dersom du tar for mye av Ribavirin Mylan**

Informér legen din eller apotek så snart som mulig.

#### **Dersom du har glemt å ta Ribavirin Mylan**

Dersom du administrerer legemidlet selv, eller er omsorgsperson for et barn som tar Ribavirin Mylan i kombinasjon med interferon alfa-2b, ta/administrer den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom en hel dag har gått uten at legemidlet er tatt, bør du rådføre deg med legen din. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Les avsnittet "Mulige bivirkninger" i pakningsvedlegget for interferon alfa-2b.

Som alle legemidler kan dette legemidlet brukt i kombinasjon med et alfa-interferonprodukt forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Selv om ikke alle disse bivirkningene behøver å forekomme, kan de kreve medisinsk tilsyn hvis de forekommer.

#### **Psykiatri og sentralnervesystemet:**

Noen personer blir deprimeret når de bruker Ribavirin Mylan i kombinasjonsbehandling med et interferon, og i noen tilfeller har pasienter hatt tanker om å true andre på livet, selvmordstanker eller aggressiv oppførsel (noen ganger rettet mot andre). Noen pasienter har faktisk tatt selvmord. Søk øyeblikkelig hjelp dersom du oppdager at du blir deprimeret eller har selvmordstanker eller endret oppførsel. Du bør vurdere spørre et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg å være oppmerksom overfor tegn på depresjon eller endringer i oppførselen din.

*Barn og ungdom* er spesielt utsatt for å utvikle depresjon når de behandles med ribavirin og interferon alfa. Kontakt legen umiddelbart eller søk hjelp øyeblikkelig dersom de viser noen unormale adferdssymptomer, følger deg deprimerte eller har ønsker om å skade seg selv eller andre.

**Vekst og utvikling (barn og ungdom):** I løpet av det året behandlingen med Ribavirin i kombinasjon med interferon alfa-2b varte, var det noen barn og ungdommer som ikke vokste eller la på seg så mye som forventet. Noen barn nådde ikke sin forventede høyde innen 1-12 år etter fullført behandling.

**Kontakt lege umiddelbart** dersom følgende bivirkninger oppstår under kombinasjonsbehandling med et alfa-interferonprodukt:

- brystmerter eller vedvarende hoste, endring i hvordan hjertet slår, besvime,
- forvirring, depresjonsfølelse, selvmordstanker eller aggressiv adferd, selvmordsforsøk, tanker om å true andre på livet,
- nummen eller kriblende følelse,
- problemer med å sove, tenke eller å konsentrere seg,
- alvorlig magesmerte, svart eller tjærelignende avføring, blod i avføring eller urin, smerter i nedre del av ryggen eller i siden,
- smertefull eller vanskelig vannlating,
- alvorlig neseblødning,
- feber eller frysninger som oppstår etter noen ukers behandling,
- syns- eller hørselsproblemer,

- alvorlig hudutslett eller rødhet.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert ved kombinasjonsbehandlingen med Ribavirin Mylan harde kapsler og et alfainterferonprodukt **hos voksne**:

*Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer*

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i antall nøytrofile granulocytter (en type hvite blodceller som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- konsentrasjonsvansker, følelse av uro eller nervøsitet, humørsvingninger, føle seg deprimert eller irritabel, følelse av tretthet, problemer med å sovne eller å sove,
- hoste, munntørrehet, faryngitt (sår hals),
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, kvalme, frysninger, virusinfeksjon, oppkast, svakhet,
- tap av appetitt, vekttap, magesmerte,
- tørr hud, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, håravfall, kløe, muskelsmerte, muskelsvekkelse, smerte i ledd og muskler, utslett.

*Vanlige: forekommer hos inntil 1 av 10 personer*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger, reduksjon i en type hvite blodceller kalt lymfocytter som bekjemper infeksjon, reduksjon i aktivitet av skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer), overskudd av sukker eller urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet, alvorlig anemi,
- sopp- eller bakterieinfeksjoner, gråting, agitasjon, hukommelsestap, hukommelsesvansker, nervøsitet, unormal adferd, aggressiv adferd, sinne, forvirring, mangel på interesse, mentale forstyrrelser, endret sinnsstemning, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv, søvnighet, vanskeligheter med å sove, mangel på sexlyst eller mangel på evne til å ha sex, vertigo (svimmel følelse),
- tåkesyn eller unormalt syn, øyeirritasjon eller smerte eller -infeksjon, tørre eller rennende øyne, endringer i hørsel eller stemme, øresus, øreinfeksjon, øreverk, forkjølelsessår (herpes simplex), forandret smakssans, tap av smakssans, blødende tannkjøtt eller munnsår, brennende følelse på tungen, sår tunge, betent tannkjøtt, vannproblemer, migrene, luftveisinfeksjoner, bihulebetennelse, neseblod, tørrhoste, rask pust eller vanskeligheter med å puste, tett eller rennende nese, tørste, tannforstyrrelser,
- bilyder i hjertet (unormalt hjertelyder), brystsmerte eller -ubehag, følelse av å besvime, følelse av uvelhet, rødme, økt svette, varmeintoleranse og overdreven svetting, lavt eller høyt blodtrykk, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse, tarmgasser (flatulens), økt appetitt, irritert tykktarm, irritasjon i pankreatiskjertelen, gulsott (gul hud), løs avføring, smerte rundt ribbeina på høyre side, forstørret lever, mageproblemer, hyppig behov for vannlating, økt urinmengde, urinveisinfeksjon, unormal urin,
- vanskelig uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, smertefull menstruasjon, forstyrrelse i eggstokker eller vagina, brystsmerte, erektilt problem,
- unormal hårstruktur, kviser, artritt, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), elveblest, økt eller redusert følelse ved berøring, neglproblem, muskelspasmer, nummen eller kriblende følelse, smerte i lemmene, smerte på injeksjonsstedet, leddsmerter, skjelvende hender, psoriasis, opphovne hender og ankler, overfølsomhet for sollys, utslett med opphøyde flekkvise sår, rødhet i huden eller hudproblem, hovent ansikt, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), spente muskler, svulst (uspesifisert), ustødig gange, forstyrrelse i vannbalansen.

*Mindre vanlige: forekommer hos inntil 1 av 100 personer*

- høre eller se noe som ikke er der,
- hjerteinfarkt, panikkanfall,
- overfølsomhetsreaksjon overfor legemidlet,

- betennelse i bukspyttkjertel, skjelettsmerte, diabetes mellitus,
- muskelsvakhet.

*Sjeldne: forekommer hos inntil 1 av 1000 personer*

- anfall (kramper),
- lungebetennelse,
- diabetes, revmatoid artritt, nyreproblemer,
- mørk eller blodig avføring, intense magesmerter,
- sarkoidose (en sykdom kjennetegnet av vedvarende feber, vekttap, leddsmerte- og hevelse, hudskader og hovne kjertler),
- vaskulitt.

*Svært sjeldne: forekommer hos inntil 1 av 10 000 personer*

- selvmord,
- slag (cerebrovaskulære hendelser).

*Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*

- tanker om å true andre på livet,
- mani (overdreven eller irrasjonell entusiasme),
- perikarditt (inflammasjon i hjerteposen), perikardvæske [en væskeansamling som oppstår mellom perikardet (hjerteposen) og hjertet],
- endret farge på tungen.

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

Følgende bivirkninger er blitt rapportert i kombinasjon med Ribavirin Mylan og interferon alfa-2b produkt hos **barn og ungdom**:

*Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer*

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i antall nøytrofiler (en type hvite blodceller som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- reduksjon i aktivitet av skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer),
- føle seg deprimert eller irritabel, føle at man skal kaste opp, følelse av uvelhet, humørsvingninger, tretthetsfølelse, problemer med å sove eller å sove, virusinfeksjon, svakhet,
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, tap av eller økt appetitt, vekttap, reduksjon i veksthastigheten (høyde og vekt), smerte rundt ribbeina på høyre side, faryngitt (sår hals), frysninger, magesmerter, oppkast,
- tørr hud, håravfall, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, kløe, muskelsmerte, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

*Vanlige: forekommer hos inntil 1 av 10 personer*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater (som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger),
- øve skudd av triglyserider i blodet, overskudd av urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, økning i aktivitet av skjoldbruskkjertelen (som kan føre til nervøsitet, varmeintoleranse og overdreven svetting, vekttap, hjertebank, skjelving),
- agitasjon, sinne, aggressiv adferd, adferdsforstyrrelser, konsentrasjonsvansker, følelsesmessig ustabilitet, besvime, følelse av angst eller nervøsitet, føle seg kald, føle seg forvirret, føle seg rastløs, føle seg trett, mangel på interesse eller konsentrasjon, humørforandringer, smerte, dårlig søvnkvalitet, søvngjengeri, selvmordsforsøk, vanskeligheter med å sove, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv,
- bakterieinfeksjon, forkjølelse, soppinfeksjon, unormalt syn, tørre eller rennende øyne, øreinfeksjon, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, forandret smakssans, endringer i stemmen din, forkjølelssår, hoste, betennelse i tannkjøttet, neseblod, irritasjon i nese, smerte i munnen, faryngitt (sår hals), rask pust, luftveisinfeksjon, flassende lepper og sprekker i munnviken, kortpustethet, bihulebetennelse, nysing, munnsår, sår tunge, tett eller rennende nese, smerte i halsen, tannverk, tannbyll, tannforstyrrelse, vertigo (svimmel følelse), svakhet,

- brystsmerte, rødme, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- unormal leverfunksjon,
- sure oppstøt, ryggsmerte, sengevæting, forstoppelse, forstyrrelse i spiserøret eller endetarmen, inkontinens, økt appetitt, betennelse i slimhinnen i magen og tarmen, mageproblemer, løs avføring,
- urineringsforstyrrelse, urinveisinfeksjon,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, vaginalforstyrrelse, betennelse i vagina, testikkelsmerte, utvikling av mannlige kroppstrekk,
- kviser, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), økt eller redusert følelse ved berøring, økt svette, økte muskelbevegelser, spente muskler, irritasjon og kløe på injeksjonsstedet, smerte i lemmene, neglproblem, nummen eller kriblende følelse, blek hud, utslett med opphøyde flekkvise sår, skjelvende hender, rødhet i huden eller hudproblem, misfarginger i huden, overfølsomhet for sollys, hudsår, hevelser pga overskudd av vann, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), skjelving, svulst (uspesifisert).

*Mindre vanlige: forekommer hos inntil 1 av 100 personer*

- unormal adferd, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt,
- blødning fra slimhinnen som er i kant med overflaten til øyelokket, tåkesyn, designt, lysintoleranse, kløende øyne, ansiktssmerte, betennelse i tannkjøttet,
- brystubehag, vanskeligheter med å puste, lungeinfeksjon, neseubehag, lungebetennelse, pipende pust,
- lavt blodtrykk,
- forstørret lever,
- smertefull menstruasjon,
- kløe i endetarmsområde (rundorm eller innvollsorm), vablende eksem (helvetesild), redusert følelse ved berøring, muskelrykkninger, hudsmerte, blemmer, hudflassing, rødhet, hevelse.

Forsøk på å skade seg selv er også rapportert hos voksne, barn og ungdom.

Ribavirin Mylan i kombinasjon med et alfainterferonprodukt kan også forårsake:

- aplastisk anemi, ren erytroaplasi (en tilstand hvor kroppen har ingen eller redusert produksjon av røde blodceller); dette forårsaker alvorlig anemi, symptomer som inkluderer unormal tretthet og mangel på energi,
- vrangforestillinger,
- infeksjon i øvre og nedre luftveier,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- alvorlig utslett som kan være forbundet med blemmer i munn, nese, øye og andre slimhinne membraner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blærer og avskalling av det øvre laget i huden).

Følgende andre bivirkninger er også blitt rapportert i kombinasjon med Ribavirin Mylan og et alfainterferonprodukt:

- unormale tanker, høre eller se noe som ikke er tilstede, endret mental status, desorientering,
- angioødem (hevelser i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller halsen som kan føre til vanskeligheter med å svelge eller puste),
- Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (en autoimmun inflammatorisk sykdom som påvirker øynene, huden og membranene i øret, hjernen og ryggmargen),
- bronkokonstriksjon og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som rammer hele kroppen), konstant hoste,
- øye problemer inkludert skade på retina, retinal arterieokklusjon, betennelse i den optiske nerve, hevelse av øyet og bomullseksudat (hvite flekker på retina),
- forstørret bukrområde, halsbrann, problemer med avføring eller smertefull avføring,
- akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria (elveblest), blåmerker, intense smerter i lemmene, legg- eller lårmsmerter, tap av bevegelighetsrekkevidde, stivhet, sarkoidose (en sykdom kjennetegnet ved vedvarende feber, vekt tap, leddsmerter og hevelser, hudflerrer og hovne kjertler).

Ribavirin Mylan i kombinasjon med interferon alfa-2b kan også forårsake:

- mørk, uklar eller unormalt farget urin,
- vanskeligheter med å puste, endring i hvordan hjertet ditt slår, brystmerter, smerte nedover venstre arm, kjevesmerter,
- tap av bevissthet,
- tap av evnen til å bruke ansiktmusklene, slapphet eller fullstendig tap av ansiktsmuskelkraften, tap av berøringsfølelse,
- synstap.

**Du eller din omsorgsperson må ringe lege umiddelbart dersom du har noen av disse symptomene.**

For pasienter med hepatitt C/HIV som får Ribavirin Mylan i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, er det en økt risiko for melkesyreacidose, leversvikt og blodabnormaliteter (reduisert antall røde blodceller som frakter oksygen, visse hvite blodceller som bekjemper infeksjoner, og blodlevrende/blodkoagulerende celler kalt blodplater).

Følgende bivirkninger har forekommet hos pasienter med hepatitt C/HIV som får Ribavirin Mylan i kombinasjon med peginterferon alfa-2b: soppiinfeksjon i munnen, endret mengde og fordeling av kroppsfett, redusert antall hvite blodceller, nedsatt appetitt, økning i gamma-glutamyltransferase (et enzym produsert av leveren som er forbundet med tidlig levercelleskade), ryggmerter, økt mengde amylase (et enzym som finnes i blodet) og melkesyre, hepatitt (leverbetennelse), økt lipase (enzymet som er nødvendig for opptak og fordøyelse av næringsstoffer i tarmene) og smerter i armer/ben.

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V\\*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ribavirin Mylan**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen eller blisteret etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Boksene skal oppbevares ved høyst 30 °C.

Det er ingen spesielle oppbevaringsbetingelser for kapslene i blistere.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du merket eventuelle forandringer i hvordan kapslene ser ut.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ribavirin Mylan**

- Virkestoff er ribavirin. En hard kapsel inneholder 200 mg ribavirin.
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, povidon. Kapselskallet inneholder gelatin og titandioksid (E171). Trykket på kapselskallet inneholder skjellakk, propylenglykol, sterk ammoniakkløsning, fargestoffer (E172, E132, E171).

## Hvordan Ribavirin Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Ribavirin Mylan hard kapsel er hvit, opak, hard kapsel stemplet med grønt blekk.

Ribavirin Mylan hard kapsel er tilgjengelig i forskjellige pakningsstørrelser:

HDPE (polyetylen med høy tetthet)-boks med barnesikret skrukork av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser på 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Blistere:

Eske med 56 eller 168 harde kapsler i PVC/Aclar-blistere (aluminiumsfolie).

Endoseblistere:

Eske med 56×1, 84×1, 112×1, 140×1 og 168×1 harde kapsler i perforerte PVC/Aclar-endoseblistere (aluminiumsfolie).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Legen vil foreskrive den pakningsstørrelsen som er best for deg.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

|                                                                                   |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>België/Belgique/Belgien</b><br>Mylan bvba/sprl<br>Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00 | <b>Lietuva</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom)                  |
| <b>България</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Тел.: +44 1707 853000<br>(United Kingdom) | <b>Luxembourg/Luxemburg</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tél/Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom) |

|                                                                                                                       |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ceská republika</b><br>Mylan Pharmaceuticals s.r.o.<br>Tel: +420 274 770 201                                       | <b>Magyarország</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom) |
| <b>Danmark</b><br>Mylan AB<br>Tlf: + 46 8-555 227 50<br>(Sweden)                                                      | <b>Malta</b><br>George Borg Barthet Ltd<br>Tel: +356 21244205                        |
| <b>Deutschland</b><br>Mylan dura GmbH<br>Tel: + 49-(0) 6151 9512 0                                                    | <b>Nederland</b><br>Mylan B.V<br>Tel: + +31 (0)33 2997080                            |
| <b>Eesti</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom)                                         | <b>Norge</b><br>Mylan AB<br>Tlf: + 46 8-555 227 50<br>(Sweden)                       |
| <b>Ελλάδα</b><br>Generics Pharma Hellas EΠΕ<br>Τηλ: +30 210 9936410                                                   | <b>Österreich</b><br>Arcana Arzneimittel GmbH<br>Tel: ++43 1 416 24 11               |
| <b>España</b><br>Mylan Pharmaceuticals, S.L.<br>tel: +34 93 378 6400                                                  | <b>Polska</b><br>Mylan Sp. z o.o.<br>Tel: +48 22 5466400                             |
| <b>France</b><br>Mylan SAS<br>Tel: +33 4 37 25 75 00                                                                  | <b>Portugal</b><br>Mylan Lda.<br>Tel: + 351 21 412 72 00                             |
| <b>Hrvatska</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom)                                      | <b>România</b><br>Generics [UK] Limited<br>Tel: + 44 1707 853000<br>(United Kingdom) |
| <b>Ireland</b><br>Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard<br>Laboratories<br>Tel: 1800 272 212<br>or +353 (0) 858 2250 | <b>Slovenija</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tél: +44 1707 853000<br>(United Kingdom)    |
| <b>Ísland</b><br>Mylan AB<br>Sími: + 46 8-555 227 50<br>(Sweden)                                                      | <b>Slovenská republika</b><br>Mylan s r. o<br>Tel: + 421 2 32 604 901                |
| <b>Italia</b><br>Mylan S.p.A<br>Tel: + +39/02-61246921                                                                | <b>Suomi/Finland</b><br>Mylan OY<br>Puh/Tel: + 358 9-46 60 03                        |
| <b>Κύπρος</b><br>Pharmaceutical Trading Co Ltd<br>Τηλ: +357 24656165                                                  | <b>Sverige</b><br>Mylan AB<br>Tel: + 46 8-555 227 50                                 |

|                                                                                 |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Latvija</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000<br>(United Kingdom) | <b>United Kingdom</b><br>Generics [UK] Ltd<br>Tel: +44 1707 853000 |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

#### **VEDLEGG IV**

#### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING AV VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Utgått markedsføringstillatelse

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for legemidler som inneholder ribavirin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Denne PSUSA dekker en årlig periode med data lock point 24. juli 2013.

Som påkrevd i den forrige PSUR for Ribavirin Mylan har MT-innehaver innsendt en evaluering av signalene relatert til hyperpigmentering av tungen. Per dags dato er antallet rapporterte tilfeller av pigmentering av tungen for ribavirin og/eller peginterferon alfa-2b signifikante (selv om noen av tilfellene er dårlig dokumentert). Enkeltrapporter fra litteraturen viser vanligvis gradvis forbedring av symptomene ved seponering av antiviral behandling, noe som taler for en årsakssammenheng med legemidlet. Som en konsekvens av denne evalueringen er konklusjonen at samtidig behandling med ribavirin og peginterferon kan medføre pigmentering av tungen. PRAC anbefaler derfor at denne bivirkningen inkluderes i pkt. 4.8 i preparatomtalen til perorale formuleringer av ribavirin inneholdende preparater. Pakningsvedlegget bør også oppdateres i samsvar med dette.

I tillegg ble det bemerkt at følgende bivirkninger bør inkluderes i produktinformasjonen til alle ribavirin-inneholdende preparater: tinnitus, hypotensjon, vaskulitt og cerebrovaskulær iskemi. Som følge av dette anbefaler PRAC at disse bivirkningene inkluderes i produktinformasjonen til preparatene som mangler dem.

CHMP samtykker i de vitenskapelige konklusjonene foretatt av PRAC.

## Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for legemidler som inneholder ribavirin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder Wirkstoffet ribavirin er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n).

Utgått markedsføringstillatelse