

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin Mylan 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 200 mg ribavirin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 15 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Vita, ogenomskinliga undre kapselhalva med tryck 'riba/200' i grönt samt vit ogenomskinlig övre kapselhalva med tryck 'riba/200' i grönt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ribavirin Mylan är indicerat för behandling av kronisk hepatit C och får endast användas i kombination med interferon alfa-2b (vuxna, barn från 3 års ålder samt ungdomar). Ribavirin får inte användas som monoterapi.

Information saknas om säkerhet och effekt av behandling med ribavirin med andra former av interferoner (dvs andra än alfa-2b).
Se även produktresumén för interferon alfa-2b för forskrivningsinformation för denna produkt.

Tidigare obehandlade patienter

Vuxna patienter (*18 år eller äldre*): Ribavirin Mylan är indicerat i kombination med interferon alfa-2b för behandling av vuxna patienter med alla typer av kronisk hepatit C med undantag för genotyp 1, som inte tidigare behandlats, utan dekompenserad leverfunktion, med förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), som är positiva för HCV-RNA i serum (se avsnitt 4.4).

Pediatriska patienter (barn 3 år och äldre samt ungdomar): Ribavirin Mylan är indicerat för användning i kombination med interferon alfa-2b för behandling av barn och ungdomar från 3 års ålder, med tidigare icke behandlad kronisk hepatit C av alla typer utom genotyp 1, utan dekompenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA i serum.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Recidiverande patienter

Vuxna patienter: Ribavirin Mylan är indicerat i kombination med interferon alfa-2b för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som tidigare svarat på interferon alfa-monoterapi (med normalisering av ALAT vid behandlingens slut) men som därefter recidiverat (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Ribavirin Mylan måste användas i kombination med interferon alfa.

Se även produktresumén för interferon alfa-2b avseende forskrivningsinformation för dessa produkter.

Dosering

Doseringen av Ribavirin Mylan beror på patientens kroppsvikt (**tabell 1**). Ribavirin kapslar ska ges peroralt varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll) tillsammans med föda.

Vuxna patienter:

Ribavirin Mylan ska ges i kombination med interferon alfa-2b (3 miljoner internationella enheter [IU]) tre gånger per vecka).

Behandlingen ska väljas med hänsyn till kombinationsbehandlings förväntade effekt och säkerhet hos den enskilda patienten (se avsnitt 5.1).

Tabell 1. Dosering för Ribavirin Mylan baserad på kroppsvikt		
Patientens vikt (kg)	Daglig dos Ribavirin Mylan	Antal 200 mg kapslar
<65	800 mg	4 a
65 – 80	1 000 mg	5 b
81 - 105	1 200 mg	6 c
>105	1 400 mg	7 d

a: 2 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 3 kväll

c: 3 morgon, 3 kväll

d: 3 morgon, 4 kväll

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b:

Baserat på resultaten från kliniska studier rekommenderas att patienterna behandlas i minst sex månader. I de kliniska studier där patienterna behandlats under ett år var det osannolikt att de patienter som inte uppvisat virologiskt svar efter sex månaders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgränsen) bibehåller ett virologiskt svar (HCV-RNA under nedre gräns sex månader efter avslutad behandling).

Behandlingsduration – tidigare obehandlade patienter

- Genotyp 1: Behandlingen ska fortsätta i ytterligare en sexmånaders period (dvs. totalt ett år) hos patienter som visar negativ HCV-RNA efter sex månaders behandling.
- Genotyp Icke-1: Beslutet att förlänga behandlingen till ett år hos patienter med negativ HCV-RNA efter sex månaders behandling ska baseras på andra prognostiska faktorer (t ex ålder >40 år, manligt kön, överbryggande fibros).

Pediatrik population (Barn från 3 års ålder och ungdomar):

Observera: Patienter som väger <47 kg eller som inte kan svälja kapslar bör behandlas med ribavirin oral lösning i tillämplig dosering:

Dosering till barn och ungdomar baseras på kroppsvikt för Ribavirin Mylan och på kroppsyta för interferon alfa-2b.

Dosering vid kombinationsbehandling med interferon alfa-2b hos pediatrika patienter:

I kliniska studier i denna population gavs ribavirin och interferon alfa-2b i doseringen 15 mg/kg/dag respektive 3 MIE/m² tre gånger per vecka (**Tabell 2**).

Tabell 2. Dosering för Ribavirin Mylan hos pediatrika patienter baserad på kroppsvikt när det används i kombination med interferon alfa-2b.

Patientens vikt (kg)	Daglig ribavirindos	Antal 200 mg kapslar
47 - 49	600 mg	3 kapslar ^a
50 - 65	800 mg	4 kapslar ^b
>65	Se tabellen för vuxendosering (tabell 1)	

a¹ morgon, 2 kväll

b² morgon, 2 kväll

Behandlingsduration hos pediatrik population

- Genotyp 2 eller 3: Den rekommenderade behandlingsdurationen är 24 veckor.

Dosjustering hos alla patienter

Om allvarliga biverkningar eller laboratorieavvikelser uppkommer under behandling med Ribavirin Mylan och interferon alfa-2b, bör doseringen justeras för varje produkt om så är lämpligt, tills biverkningarna avklingar. Riktlinjer för dosjustering har utarbetats under de kliniska studierna (se Riktlinjer för dosjustering, **tabell 3**). Eftersom följsamhet kan ha betydelse för behandlingsresultatet ska dosen hållas så nära den rekommenderade standarddosen som möjligt. En eventuell negativ påverkan på behandlingsresultatet vid en sänkning av ribavirindosen kan inte uteslutas.

Tabell 3. Riktlinjer för dosjustering för kombinationsbehandling baserat på laboratorieparametrar

Laboratorievärden	Reducera endast den dagliga dosen av Ribavirin Mylan (se anm. 1) om:	Reducera endast interferon alfa-2b dosen (se anm. 2) om:	Avbryt kombinationsbehandlingen när nedanstående testvärde erhållits:**
Hemoglobin	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Vuxna: Hemoglobin hos: patienter med stabil hjärtsjukdom i anamnesen Barn och ungdomar: tillämpligt (se avsnitt 4.4)	≥ 2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4-veckorsperiod vid behandling (permanent dosreduktion)		<12 g/dl efter 4 veckors dosreduktion
Leukocyter	-	<1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiler	-	<0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyter	-	Vuxna <50 x 10 ⁹ /l Barn och ungdomar <70 x 10 ⁹ /l	Vuxna <25 x 10 ⁹ /l Barn och ungdomar <50 x 10 ⁹ /l
Bilirubin – direkt	-	-	2,5 x ÖNG*
Bilirubin – indirekt	>5 mg/dl	-	Vuxna >4 mg/dl Barn och ungdomar >5 mg/dl (under >4 veckor)
Serumkreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance			Avbryt behandlingen med

			Ribavirin Mylan om CrCl < 50 ml/minut
Alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT)	-	-	2 x utgångsvärdet och >10 x ÖNG** eller 2 x utgångsvärdet och > 10 x ÖNG*

* Övre normalgräns

** Se produktresumén för interferon alfa-2b avseende dosjusteringar och avbrytande av behandlingen

Anm. 1: Hos vuxna patienter görs en första dosreduktion av Ribavirin Mylan med 200 mg/dag (utom hos patienter som får 1 400 mg, där dosreduktionen ska vara 400 mg/dag). Om det behövs görs en andra dosreduktion med ytterligare 200 mg/dag. Patienter vars dos Ribavirin Mylan reducerats till 400 mg/dag ges en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen. Hos barn och ungdomar som behandlas med Ribavirin Mylan plus interferon alfa-2b, reduceras dosen Ribavirin Mylan till 7,5 mg/kg/dag.

Anm. 2: Hos vuxna, barn och ungdomar som behandlas med Ribavirin Mylan plus interferon alfa-2b ska interferon alfa-2b reduceras till halva dosen.

Särskilda patientgrupper

Användning vid nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken hos ribavirin är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av kreatininclearance hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas att njurfunktionen bestäms hos alla patienter innan behandlingen med Ribavirin Mylan påbörjas. Patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut ska inte behandlas med Ribavirin Mylan (se avsnitt 4.3). Personer med nedsatt njurfunktion ska följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi. Om serumkreatininet stiger till > 2 mg/dl (**tabell 3**) ska behandlingen med Ribavirin Mylan och interferon alfa-2b avbrytas.

Användning vid nedsatt leverfunktion: Ingen farmakokinetisk interaktion tycks föreligga mellan ribavirin och leverfunktion (se avsnitt 5.2). Därför behövs ingen dosjustering av Ribavirin Mylan hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning av ribavirin är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller dekompenenserad cirros (se avsnitt 4.3).

Användning hos äldre (≥ 65 år): Det tycks inte föreligga någon signifikant åldersrelaterad effekt på farmakokinetiken hos ribavirin. Emellertid måste njurfunktionen bestämmas innan Ribavirin Mylan administreras, på samma sätt som för yngre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population (patienter under 18 år): Ribavirin Mylan kan ges i kombination med interferon alfa-2b till barn från 3 års ålder och ungdomar. Val av beredningsform baseras på patientens individuella karakteristika (se avsnitt 4.1). Säkerhet och effekt av Ribavirin Mylan med peginterferon eller andra former av interferon (dvs andra än alfa-2b) till dessa patienter har inte utvärderats.

Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion: Patienter som behandlas med en NRTI-preparat samtidigt med ribavirin och interferon alfa-2b kan ha en ökad risk för mitokondriell toxicitet, mjölksyraacidosis och leverdekomensation (se avsnitt 4.4). Se även aktuell produktinformation för antiretrovirala läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne anges i avsnitt 6.1.
- Gravida kvinnor (se avsnitten 4.4, 4.6 och 5.3). Behandling med Ribavirin Mylan får inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart före initieringen av behandlingen.
- Amning.

- Allvarlig hjärtsjukdom i anamnesen, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Patienter med allvarliga, försvagande medicinska tillstånd.
- Patienter med kronisk njursvikt, patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut och/eller under hemodialysbehandling.
- Gravyt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering B eller C) eller dekompenenserad levercirros.
- Hemoglobinopatii (t.ex. talassemi, sicklecellanemi).
- Insättning av peginterferon alfa-2b är kontraindicerat hos patienter med HCV/hiv med cirros och Child-Pugh score ≥ 6 .

Barn och ungdomar:

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

På grund av samadministrering med interferon alfa-2b:

- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Psykliska störningar och centrala nervsystemet (CNS):

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under kombinationsbehandling med Ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b och även efter avslutad behandling under en 6 månaders uppföljningsperiod. Hos barn och ungdomar som behandlades med Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiatriska biverkningar (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden hos dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller självmordstankar identifieras, rekommenderas att behandlingen med Ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd: Om behandling med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts.

Användning av Ribavirin och interferon alfa-2b eller peginterferon alfa 2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med missbruk:

HIV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfa-interferon. Om behandling med alfa-interferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under behandling och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktnedgång och tillväxthämning vanligt. Tillgänglig långtidsdata för barn behandlade med kombinationen pegylerat interferon/ribavirin tyder på väsentlig tillväxthämning. Trettiofyra procent (30/94) av försökspersonerna visade > 15 percentilers minskning av kroppslängdspercentilen för åldern, 5 år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

Bedömning från fall till fall av nytta/risk hos barn:

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter.
- Risken ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progressiverande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hiv-infektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. I den 5-åriga uppföljande observationsstudien noterades inga belägg för långtidseffekter på sexuell mognad, även om data är begränsade.

Baserat på resultat från kliniska studier är användning av ribavirin som monoterapi inte effektiv och Ribavirin ska inte användas som enda medel. Säkerhet och effekt av behandling har enbart fastställts med användning av ribavirinkapslar i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b injektionsvätska.

En leverbiopsi togs på alla patienter i utvalda studier på kronisk hepatit C före inklusionen, men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3) är behandling möjlig utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

Hemolys: En minskning av hemoglobinnivåerna till < 10 g/dl observerades hos upp till 14 % av de vuxna patienter och hos 7 % av de barn och ungdomar som behandlades med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier. Även om ribavirin inte har några direkta kardiovaskulära effekter, kan anemi associerad med Ribavirin leda till försämring av hjärtfunktion eller förvärrande av symtomen på koronarsjukdom eller både och. Ribavirin Mylan ska därför administreras med försiktighet till patienter med befintlig hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3).

Hjärtstatus ska fastställas innan behandling påbörjas och övervakas kliniskt under behandlingen. Om någon försämring uppträder, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära: Vuxna patienter med kronisk hjärtinsufficiens i anamnesen, myokardinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom ska övervakas noggrant. Det rekommenderas att elektrokardiogram tas på patienter med befintliga hjärtabnormiteter före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Akut överkänslighet: Om en akut överkänslighetsreaktion (t.ex. urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) uppkommer, ska behandlingen med Ribavirin Mylan omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Ögonförändringar: Ribavirin används som kombinationsbehandling med alfainterferoner. Retinopati inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, papillödem, optisk neuropati och oklusion av retinal artär eller ven som kan leda till synförlust har rapporterats vid sällsynta tillfällen vid kombinationsbehandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning vid behandlingsstart. Patienter som klagar över försämrad syn eller synförlust måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Patienter som sedan tidigare har oftalmologiska besvär (t.ex. diabetes eller hypertensionsretinopati) ska genomgå regelbundna oftalmologiska undersökningar under pågående kombinationsbehandling med alfainterferoner. Kombinationsbehandling med alfainterferoner ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska besvär.

Leverfunktion: Alla patienter som utvecklar signifikanta avvikelser av leverfunktionen under behandling, ska övervakas noggrant. Avbryt behandlingen hos patienter som utvecklar förändring av koagulationsmarkörer vilket kan vara tecken på leverdekomensation.

Risk för förvärrad immunosuppression: Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och ribavirin samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av aktiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Övervakning av tyreoida, särskild uppföljning hos barn och ungdomar:

Omkring 12 till 21 % av de barn som behandlats med Ribavirin och interferon alfa-2b (peglyerat och icke-peglyerat) utvecklade en ökning av tyreoidastimulerande hormon (TSH). Ytterligare omkring 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränser. Innan behandling med interferon alfa-2b påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoida som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med interferon alfa-2b (peglyerat och icke-peglyerat) kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoidadysfunktion under behandlingen med Ribavirin och interferon alfa-2b och under behandling med Ribavirin och peginterferon alfa-2b har observerats. Om tyreoidaavvikelser upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp varje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t.ex. TSH).

Samtidig HCV-/hiv-infektion:

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis:

Försiktighet ska iakttas hos hivpositiva patienter infekterade med HCV som får behandling med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) (speciellt didanosin och stavudin) och interferon alfa-2b/ribavirin. Hos hivpositiva patienter som får en NRTI-behandling ska läkare noggrant övervaka markörer för mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis vid ribavirinbehandling. Framförallt: rekommenderas inte samtidig administrering av Ribavirin Mylan och didanosin på grund av risken för mitokondriell toxicitet (se avsnitt 4.5).

bör samtidig administrering av Ribavirin Mylan och stavudin undvikas för att begränsa risken för överlappande mitokondriell toxicitet.

Leverdekomensation hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion med framskriden cirros:

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion, som kan vara förenade med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin.

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, som erhåller både antiretroviral behandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Hos patienter som är på väg att utveckla leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion:

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och HAART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om de flesta kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laboratorievärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med ribavirin och zidovudin löper dessutom en ökad risk att utveckla anemi; därför rekommenderas inte att man använder ribavirin samtidigt med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4-antal:

Hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion finns begränsade data (N = 25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Dentala och parodontala tillstånd: Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått Ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av Ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådaskä skölja munnen noggrant efteråt.

Laboratorietester: Hematologiska och biokemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocyter, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionstester, urinsyra) måste utföras på alla patienter innan behandling påbörjas. Godtagbara utgångsvärden som kan ses som riktlinjer innan behandlingen med Ribavirin Mylan påbörjas:

- | | |
|---------------|--|
| • Hemoglobin | Vuxna: ≥ 12 g/dl (kvinnor), ≥ 13 g/dl (män) |
| | Barn och ungdomar: ≥ 11 g/dl (flickor), ≥ 12 g/dl (pojkar) |
| • Trombocyter | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofiler | $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ |

Laboratorieundersökningar ska utföras vid vecka 2 och 4 av behandlingen samt med regelbundna intervall därefter enligt vad som är kliniskt lämpligt. HCV-RNA ska mätas periodvis under behandling (se avsnitt 4.2).

För fertila kvinnor: För kvinnor måste ett graviditetstest utföras rutinmässigt varje månad under behandlingen och under 4 månader därefter. För kvinnliga partners till män måste ett rutinmässigt graviditetstest utföras månatligen under behandlingen och under sju månader därefter (se avsnitt 4.6).

Urinsyra kan öka med Ribavirin Mylan på grund av hemolys. Möjligheten för att utveckla gikt ska därför noggrant övervakas hos predisponerade patienter.

Användning hos patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar: Varje Ribavirin Mylan kapsel innehåller 15 mg laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta denna medicin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Resultat av *in vitro* studier där man använde mikrosomberedning av både human lever och råttlever, tyder inte på någon cytokrom-P450-enzymmedierad metabolism av ribavirin. Ribavirin inhiberar inte cytokrom-P450-enzym. Utifrån toxicitetsstudier finns det inga tecken på att ribavirin inducerar leverenzym. Risken är därför minimal för P450-enzymbaserade interaktioner.

Ribavirin kan, genom sin hämmande effekt på inosinmonofosfatdehydrogenas, störa azatioprin metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTHMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats azatioprin. Användandet av pegylerade alfainterferoner och ribavirin samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att ge ribavirin samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienter som samtidigt använder azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier har utförts med ribavirin i kombination med andra läkemedel, med undantag av peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b och antacida.

Interferon alfa-2b: Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan Ribavirin och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Antacida: Biotillgängligheten för ribavirin 600 mg minskade vid samtidig administrering av ett antacidum innehållande magnesium, aluminium och simetikon. AUC₀₋₁₂ minskade med 14 %. Det är möjligt att den minskade biotillgängligheten i denna studie berodde på fördröjd passage av ribavirin eller modifierat pH. Denna interaktion anses inte vara kliniskt relevant.

Nukleosidanaloger: Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölsyraacidosis. Farmakologiskt ökar ribavirin mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosidanaloger *in vitro*. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölsyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t.ex. didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av Ribavirin Mylan och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölsyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Förvärrad anemi förorsakad av ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är utredd. Samtidigt användande av ribavirin och zidovudin rekommenderas inte beroende på en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med känd tidigare zidovudin-inducerad anemi.

På grund av den långa halveringstiden kan möjligheten för interaktioner kvarstå under upp till två månader (fem halveringstider för ribavirin) efter avslutad Ribavirin Mylan behandling (se avsnitt 5.2).

Det finns inga belegg för att ribavirin interagerar med hämmare av omvänt transkriptas av icke-nukleosidanalogtyp eller proteashämmare.

Motstridiga data rapporteras i litteraturen angående samtidig behandling med abacavir och ribavirin. Vissa studier talar för att patienter med HIV/HCV co-infektion som får abacavir-innehållande ART kan ha lägre responsfrekvens vid behandling med pegylerat interferon och ribavirin. Detta bör övervägas innan abacavir och ribavirin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor: Ribavirin Mylan ska inte användas av kvinnor som är gravida (se avsnitten 4.3 och 5.3). Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Behandling med Ribavirin Mylan ska inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart innan behandlingen påbörjas. Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under fyra månader efter att behandlingen är avslutad. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Om graviditet inträffar under behandling eller inom fyra månader efter behandling, ska patienten upplysas om den signifikanta teratogena risken för fostret med ribavirin.

Män och deras kvinnliga partners: Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos partners till män som tar Ribavirin Mylan (se avsnitten 4.3 och 5.3). Ribavirin ackumuleras intracellulärt och avlägsnas mycket långsamt från kroppen. Det är inte känt om det ribavirin som finns i sperma, utövar sina potentiella teratogena eller genotoxiska effekter på det humana embryot/fostret. Även om data för ungefär 300 prospektivt uppföljda graviditeter, där fadern varit exponerad för ribavirin, inte har visat en ökad risk för missbildningar jämfört med normalpopulationen, eller något specifikt missbildningsmönster, måste endera män eller deras kvinnliga partners i fertil ålder rådas att använda ett effektivt preventivmedel vid behandling med Ribavirin Mylan och sju månader efter behandlingen. Män vars partners är gravida, ska instrueras att använda kondom för att minimera risken att ribavirin överförs till partnern.

Graviditet

Användning av Ribavirin Mylan är kontraindicerad under graviditet.

Amning:

Det är inte känt om ribavirin utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Prekliniska data:

- Fertilitet: I djurstudier gav ribavirin reversibla effekter på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3).
- Teratogenicitet: Signifikant teratogen och/eller embryocidal potential har påvisats för ribavirin hos alla djurarter på vilka adekvata studier genomförts, vid doser så låga som en tjugondel av den rekommenderade humana dosen (se avsnitt 5.3).
- Genotoxicitet: Ribavirin inducerar genotoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ribavirin Mylan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, kombinationen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan emellertid ha effekt. Patienter som blir trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen, ska alltså avrådas från att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna patienter:

Säkerheten av Ribavirin kapslar har utvärderats från information från fyra kliniska studier hos patienter som inte tidigare behandlats med interferon (interferonnaiva patienter): två studier med Ribavirin kapsel i kombination med interferon alfa-2b, två studier med Ribavirin kapsel i kombination med peginterferon alfa-2b.

Patienter som behandlas med interferon alfa-2b och ribavirin efter tidigare relaps efter behandling med interferon eller som behandlas under en kortare period har troligtvis en bättre säkerhetsprofil än den som är beskriven nedan.

Biverkningarna som tas upp i **tabell 4** är baserade på erfarenhet från kliniska studier hos vuxna tidigare obehandlade patienter som behandlats i 1 år och på användning efter marknadsföring. Ett visst antal biverkningar som i allmänhet tillskrivs interferonbehandling, men som har rapporterats i samband med behandling av hepatit C (i kombination med ribavirin) har också tagits med som referens i **tabell 4**. Se även produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och interferon alfa-2b avseende biverkningar som kan bero på monoterapi med interferoner. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Ribavirin börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Infektion vid injektionsstället, nedre luftvägsinfektion
Sällsynta:	Pneumoni*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cyster och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi*
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos*, reumatoid artrit (debut eller förvärrad)
Ingen känd frekvens:	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulit, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyreoidism, hypertyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalcemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi*
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, ångest, emotionell labilitet, insomni
Vanliga:	Självmodstankar, psykos, aggressivt beteende, förvirring, agitation, ilska, humörförändring, onormalt beteende, nervositet, sömnstörningar, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet

Mindre vanliga:	Självmodsförsök, panikattack, hallucination
Sällsynta:	Bipolär sjukdom*
Mycket sällsynta:	Självmod*
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord*, maniska tillstånd*, förändrat sinnestillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel, muntorrhet, nedsatt koncentration
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, parestesi, dysfoni, smakbortfall, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, smakförändringar
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper (konvulsion)*
Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning*, cerebrovaskulär ischemi*, encefalopati*, polyneuropati*
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförlamning, mononeuropatier
Ögon	
Vanliga:	Synrubbing, dimsyn, konjunktivit, ögonirritation, ögonsmärta, onormalt seende, tårar, ögonrubbning, torra ögon
Sällsynta:	Blödningar i retina*, retinopater (inklusive makulaödem)*, obstruktion ocklusion i retinalartär*, ocklusion i retinalven*, synnervsneurit*, papilloedem*, förlust av synskärpa eller synfält*, bomullsexsudat
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, hörsel försämring/hörselbortfall, tinnitus, öronsmärta
Hjärtat	
Vanliga:	Hjärtklappning, takykardi
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt
Sällsynta:	Kardiomyopati, arytmi*
Mycket sällsynta:	Kärlkramp*
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning*, perikardit*
Blodkär	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, rodnad
Sällsynta:	Vaskulit
Mycket sällsynta:	Perifer ischemi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné, hosta
Vanliga:	Näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta, improduktiv hosta
Mycket sällsynta:	Lunginfiltrat*, pneumonit*, interstitiell pneumonit*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
Vanliga:	Ulcerös stomatit, stomatit, munsår, kolit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, gastroesofagal reflux*, glossit, keilit, bukspänning, blödningar i tandköttet, gingivit, lös avföring, tandsjukdom, förstoppning, flatulens
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit*
Ingen känd frekvens:	Tandlossning, tandproblem, pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Leverförstoring, gulsot, hyperbilirubinemi*

Mycket sällsynta:	Levertoxicitet (inklusive dödsfall)*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeeci, pruritus, torr hud, utslag
Vanliga:	Psoriasis, förvärrad psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, nattsvettningar, hyperhidros, dermatit, akne, furunkler, erytem, urtikaria, hudbesvär, blåmärken, ökad svettning, onormal hårstruktur, nagelbesvär*
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erythema multiforme*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremiteterna
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys*, myosit*
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Urineringsbesvär, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens*
Mycket sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	<u>Kvinnor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbingar, dysmenorré, bröstsmärtor, äggstocksbesvär, vaginala besvär. <u>Män</u> : impotens, prostatit, erektil dysfunktion. Sexuell dysfunktion (ospecificerad)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, obehag i bröstet, perifert ödem, obehagskänsla, smärta vid injektionsstället, onormalhetskänsla, törst
Mindre vanliga:	Ansiktsödem
Mycket sällsynta:	Nekros vid injektionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktninskning
Vanliga:	Blåsljud från hjärtat

* Eftersom ribavirin alltid förskrivs tillsammans med en alfainterferon-produkt och de uppräknade biverkningarna som återspeglar erfarenheterna efter marknadsföringen inte medger kvantifiering av frekvensen för en frekvens som rapporteras ovan hämtad från kliniska prövningar där man använt ribavirin i kombination med interferon alfa-2b (peglyerat eller icke-peglyerat).

En mätning av hemoglobinkoncentrationen med > 4 g/dl observerades hos 30 % av de patienter som behandlades med Ribavirin och peginterferon alfa-2b och hos 37 % av de patienter som behandlades med Ribavirin och interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåerna sjönk under 10 g/dl hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av barn och ungdomar som behandlades med Ribavirin i kombination med antingen peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De flesta fall av anemi, neutropeni och trombocytopeni var milda (WHO grad 1 eller 2). Det fanns en del mer allvarliga fall av neutropeni hos patienter behandlade med Ribavirin kapsel i kombination med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3; 39 patienter av 186 [21 %] och WHO grad 4; 13 patienter av 186 [7 %]); leukopeni av WHO grad 3 rapporterades också hos 7 % i denna behandlingsgrupp.

En ökning av urinsyra och indirekt bilirubinvärde förknippad med hemolys observerades hos en del patienter behandlade med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i

kliniska studier, men värdena återgick till utgångsnivåerna fyra veckor efter att behandlingen avslutats. Hos patienter med förhöjda urinsyravärden som fick kombinationsbehandlingen utvecklade mycket få patienter gikt. Inte för någon av dessa patienter krävdes modifiering av behandlingen eller att de avbröt studien.

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

För patienter med samtidig HCV-/hivinfektion som får Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, har andra biverkningar (som inte rapporterats hos patienter med monoinfektion) rapporterats i studier med en frekvens på > 5 %. Dessa var: oral candidiasis (14 %), förvärvad lipodystrofi (13 %), minskat antal CD4-lymfocyter (8 %), minskad aptit (8 %), ökat gamma-glutamyltransferas (9 %), ryggsmärta (5 %), ökat blodamylas (6 %), ökad mjölksyra i blodet (5 %), cytolytisk hepatit (6 %), ökat lipas (6 %) och smärta i extremiteter (6 %).

Mitokondriell toxicitet:

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis har rapporterats hos hivpositiva patienter som erhåller NRTI-regim och tillägg av ribavirin för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV-/hivinfektion:

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion, kunde flertalet behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas i förtid (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b än hos patienter som erhöll Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning av totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm³ hos 4 % (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under 50 000/mm³ sågs hos 4 % (8/194) av de patienter som erhöll Ribavirin kapsel tillsammans med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) rapporterades hos 12 % (23/194) av de patienter som behandlades med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Minskning av CD4-lymfocyter:

Behandling med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+-celler inom de första 4 veckorna utan minskning av CD4+-celler i procent. Minskningen av antalet CD4+-celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytande av behandling. Användning av Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hiv-viremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N = 25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion när det gäller antalet CD4+-celler < 200/μl (se avsnitt 4.4).

Se respektive produktresumé för de antiretrovirala läkemedel som tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b.

Pediatrisk population:

Kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) behandlade i kombinationsterapi med peginterferon alfa-2b och Ribavirin, krävdes dosmodifiering hos 25 % av patienterna, vanligast vid anemi, neutropeni och viktnedgång. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med pegylerat interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktnedgång och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades (< tredje percentilen hos 70 % av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt- respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20 % av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet < tredje percentilen). Nittiofyra av 107 barn deltog i den 5-åriga långtidsuppföljningsstudien. Effekterna på tillväxt var mindre hos de barn som behandlades i 24 veckor än hos de som behandlades i 48 veckor. Från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen hos barn som behandlades i 24 eller 48 veckor, minskade kroppslängdspercentilen för åldern med 1,3 respektive 9,0 percentiler. Tjugofyra procent av barnen (11/46) som behandlades i 24 veckor och 40 % av barnen (19/48) som behandlades i 48 veckor hade > 15 percentilers minskning i kroppslängd för åldern från förbehandling till slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen jämfört med percentilerna vid baseline under förbehandling. Elva procent av barnen (5/46) som behandlades i 24 veckor och 13 % av barnen (6/48) som behandlades i 48 veckor observerades ha en minskning från baseline under förbehandling på > 30 kroppslängdspercentiler för åldern vid slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen. Avseende vikt, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade viktpercentiler för åldern med 1,3 respektive 5,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Avseende BMI, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade BMI-percentiler för åldern med 1,8 respektive 7,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen, efter 1 års uppföljning var mest framträdande hos barn i förpuberteten. Minskningen av kroppslängd, vikt och BMI-z-värde som observerades under behandlingsfasen jämfört med en normalpopulation återhämtades inte fullständigt vid slutet av långtidsuppföljningsperioden hos barn som behandlades i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i behandlingsfasen av denna studie var feber (80 %), huvudvärk (62 %), neutropeni (33 %), trötthet (30 %), anorexi (29 %) och erytem vid injektionsstället (29 %). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7 % (6/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1 %), smärta i extremitet (1 %), huvudvärk (1 %), neutropeni (1 %) och feber (4 %). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8 %), aggression (3 %), ilska (2 %), depression/sänkt sinnesstämning (4 %) och hypotyreoidism (3 %) samt att 5 försökspersoner fick levotyroxinbehandling för hypotyreoidism/förhöjt TSH.

Kombinationsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) behandlade i kombinationsterapi med interferon alfa-2b och Ribavirin, avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning, eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandling. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska biverkningar (t.ex. depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället,

feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 5** grundar sig på erfarenhet från de två multicenterprövningarna på barn och ungdomar där Ribavirin kombinerats med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med Ribavirin tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, nasofaryngit, streptokockfaryngit, otitis media, sinusit, tandabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet	
Mycket vanliga:	Hypotyreoidism
Vanliga:	Hypertyreoidism, virilism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi, ökad aptit, minskad aptit
Vanliga:	Hypertriglyceridemi, hyperurikemi
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, insomni, emotionell labilitet
Vanliga:	Självmodstankar, aggressivt beteende, förvirring, emotionell labilitet, beteenderubbningar, agitation, sömngång, ångest, förändrad sinnestämning, rastlöshet, nervositet, sömnrubbingar, onormalt drömmande, apati
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, sänkt stämningsläge, emotionell rubbning, rädsla, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, koncentrationssvårigheter, somnolens, störd uppmärksamhet, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, synrubbingar, tårkörtelrubbingar
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi, palpitationer

Blodkärl	
Vanliga:	Pallor, vallningar
Mindre vanliga:	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödning, hosta, nästäppa, näsirritation, rinorré, nysningar, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, diarré, illamående
Vanliga:	Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, aftös stomatit, dyspepsi, keilosis, glossit, sura uppstötningar, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär, magbesvär, oral smärta
Mindre vanliga:	Gingivit
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, utslag
Vanliga:	Pruritus, fotosensitivitet, urtikari, makulopapulösa utslag, eksem, hyperhidros, blåsor, hudbesvär, nagelbesvär, hudmissfärgning, ödem, erytem, blåmärken
Mindre vanliga:	Pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Mindre vanliga:	Smärta i extremitet, ryggsmärta, muskelkontraktur
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Feber, urineringsbesvär, urininkontinens, proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtlar	
Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär. <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Mindre vanliga:	<u>Flickor</u> : dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, ödem, smärta, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, torrhet vid injektionsstället, köldkänsla
Mindre vanliga:	Bröstorgsbesvär, ansiktssmärta, induration vid injektionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxthastighet (längd och/eller vikt minskning relaterat till åldern)
Vanliga:	Ökat tyreostimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Hudlaceration
Mindre vanliga:	Kontusion

De flesta ändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med ribavirin/peginterferon alfa-2b var milda eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2).

Förändringar i laboratorievärden observerades hos några av patienterna i den kliniska studien med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier med Ribavirin använt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maximala rapporterade överdosen en total dos på 10 g Ribavirin (50 x 200 mg kapslar) och 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutana injektioner på 3 MIE vardera) som intogs under en dag av en patient i samband med ett självmordsförsök. Patienten observerades under två dagar på mottagningen varvid inga biverkningar från överdoseringen noterades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, Nukleosider och nukleotider, ATC-kod: J05A B04.

Verkningsmekanism

Ribavirin (Ribavirin Mylan) är en syntetisk nukleosidanalog som har uppvisat aktivitet *in vitro* mot vissa RNA- och DNA-virus. Mekanismen, genom vilken Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b utövar sina effekter på HCV är okänd.

Farmakodynamisk effekt

Orala beredningar av Ribavirin som monoterapi har undersökts vid behandling av kronisk hepatit C i flera kliniska studier. Resultaten av dessa undersökningar visade att Ribavirin som monoterapi inte hade någon effekt på eliminering av hepatitvirus (HCV-RNA) eller på förbättring av leverhistologin efter 6 till 12 månaders behandling och efter 6 månaders uppföljning.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Användningen av Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b har utvärderats i ett antal kliniska studier. Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi som överensstämmer med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan orsak till den kroniska hepatiten, och onormalt serum ALAT.

Tidigare obehandlade patienter

Tre studier har undersökt användningen av interferoner hos tidigare obehandlade patienter, två med Ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 och I95-145) och en med Ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). För alla patienter varade behandlingen i ett år med en uppföljningsperiod på sex månader. Det bestående behandlingssvaret vid slutet av uppföljningsperioden var signifikant bättre när Ribavirin kapsel gavs i tillägg till interferon alfa-2b (41 % vs 16 % $p < 0,001$).

I de kliniska studierna C95-132 och I95-143 visade sig kombinationsbehandlingen med Ribavirin + interferon alfa-2b vara signifikant mer effektiv än interferon alfa-2b monoterapi (en fördubbling av det bestående behandlingssvaret). Kombinationsbehandlingen minskade också frekvensen relapser. Detta visade sig gälla alla HCV genotyper, i synnerhet genotyp 1 där frekvensen relapser var minskad med 30 % jämfört med interferon alfa-2b monoterapi.

I den kliniska studien C/I98-580 behandlades 1 530 naiva patienter i ett år med en av de följande kombinationsbehandlingarna:

- Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) (n=511).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka i en månad följt av 0,5 mikrogram/kg/vecka i 11 månader) (n=514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger per vecka) (n=505).

I denna studie var kombinationen Ribavirin och peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) signifikant mer effektiv än kombinationen Ribavirin och interferon alfa-2b, i synnerhet hos patienter infekterade med genotyp 1. Bestående behandlingssvar utvärderades utifrån behandlingssvaret sex månader efter avslutad behandling.

HCV-genotyp och utgångsvärdet av virusmängden är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Behandlingssvaret i denna studie visade sig enbart också vara beroende av Ribavirin dosen som gavs i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. För de patienter som fick Ribavirin > 10,6 mg/kg (800 mg till en normalpatient som väger 75 kg), oavsett genotyp och virusmängd, visade sig behandlingssvaret vara signifikant högre än hos de patienter som fick Ribavirin ≤ 10,6 mg/kg (**tabell 6**), medan behandlingssvaret hos de patienter som fick Ribavirin > 13,2 mg/kg var ännu högre.

Tabell 6 Bestående behandlingssvar Ribavirin + peginterferon alfa-2b (med avseende på Ribavirin dos [mg/kg], genotyp och virusmängd)				
HCV-genotyp	Ribavirin (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alla genotyper	Alla	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alla	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alla	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IE/ml	Alla	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alla	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 till 0,5 mikrogram/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en enskild studie fick 224 patienter med genotyp 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med Ribavirin 800 mg – 1 400 mg p.o. i 6 månader (baserat på kroppsvikt fick endast tre patienter som vägde > 105 kg dosen på 1 400 mg) (**Tabell 7**). Tjugofyra % hade överbryggande fibros eller cirros (Knodell 3/4).

Tabell 7. Virologiskt svar vid avslutad behandling, bestående virologiskt svar och relaps per HCV-genotyp och virusmängd*			
	Ribavirin 800-1 400 mg/dag plus peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg en gång i veckan		
	Svar vid avslutad behandling	Bestående virologiskt svar	Relaps
Alla patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

*Alla patienter som hade ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vid uppföljningsbesöket vecka 12 och som saknade data vid uppföljningsbesöket vecka 24 betraktades som att de hade bestående svar. Alla patienter som saknade data vid och efter uppföljningsbesöket vecka 12 betraktades vid vecka 24 som att de inte svarade.

Den 6 månader långa behandlingsperioden i denna studie tolererades bättre än ett års behandling i den pivotala kombinationsstudien, 5 % vs 14 % avbröt, 18 % vs 49 % dosjusterades.

I en icke-jämförande studie fick 235 patienter med genotyp 1 och låg virusmängd (< 600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med en vikthanpassad mängd Ribavirin. Det totala bestående behandlingssvaret efter en behandlingsperiod på 24 veckor var 50 %. Fyrtioen procent av patienterna (97/235) hade ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid behandlingsvecka 4 och 24. I denna undergrupp var det bestående virologiska behandlingssvaret 92 % (89/97). Det höga bestående behandlingssvaret i denna undergrupp av patienter identifierades i en interimanalys (n=49) och är prospektivt bekräftad (n=48).

Begränsade historiska data tyder på att behandling i 48 veckor kan vara förknippad med ett högre bestående behandlingssvar (11/41) och med en lägre risk för relaps (0/11 jämfört med 7/96 efter 24 veckors behandling).

En stor randomiserad studie jämförde säkerhet och effekt av behandling i 48 veckor med två behandlingsarmar: peginterferon alfa-2b/ Ribavirin [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg och 1 µg/kg subkutant en gång i veckan, båda i kombination med Ribavirin 800 och 1 400 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] och peginterferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång i veckan med ribavirin 1 000 till 1 200 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] hos 3 070 tidigare obehandlade vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1. Behandlingssvaret mättes som bestående virologiskt svar, vilket definieras som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter avslutad behandling (se **tabell 8**).

Tabell 8 Virologiskt svar behandlingsvecka 12, svar vid slutet av behandlingen, relapsfrekvens*och bestående virologiskt svar

Behandlingsgrupp	% (antal) patienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)

behandlingsvecka 12			
Svar vid slutet av behandlingen	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Bestående virologiskt svar	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Bestående virologiskt svar hos patienter med ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA-PCR-bestämning, med en nedre kvantifieringsgräns på 27 IE/ml.
 Uteblivet virologiskt svar behandlingsvecka 12 (påvisbart HCV-RNA med en $< 2 \log_{10}$ reduktion från baseline) var ett kriterium för att svurva behandlingen.

I alla tre behandlingsgrupperna var det bestående virologiska svaret likartat. Hos patienter av afroamerikanskt ursprung (vilket är känt för att vara en dålig prognostisk faktor för eliminering av HCV), resulterade behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg) plus Ribavirin i kombination i ett högre bestående virologiskt svar jämfört med peginterferon alfa-2b 1 µg/kg. Med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg plus Ribavirin var det bestående virologiska svaret lägre hos patienter med cirros, hos patienter med normala ALAT-nivåer, hos patienter med en virusmängd på $> 600\,000$ IE/ml vid baseline och hos patienter > 40 år. Kaukasiska patienter hade ett högre bestående virologiskt svar jämfört med afroamerikanerna. Bland patienter med icke påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen var frekvensen relaps 24 %.

Förutsägbarhet för bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade patienter

Virologiskt svar vecka 12, definierat som en sänkning med åtminstone 2-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Virologiskt svar vecka 4, definierat som en sänkning med åtminstone 1-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Dessa tidpunkter (behandlingsvecka 4 och behandlingsvecka 12) har visat sig vara förutsägbara för bibehållet svar (**tabell 9**).

Tabell 9 Förutsägbart värde för virologiskt svar under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ Ribavirin 800-1 400 mg som kombinationsbehandling						
	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlings-vecka	Inget bestående svar	Negativt förutsägbart värde	Svar behandlings-vecka	Bestående svar	Positivt förutsägbart värde
Genotyp 1*						
Vecka 4*** (n=950)						
HCV-RNA -negativt	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA -negativt eller ≥ 1 - logs minskning i virusmängd	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)

Vecka 12*** (n=915)					
HCV-RNA -negativt	508	433	85 % (433/508)	407	81 % (328/407)
HCV-RNA -negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	206	205	N/A[†]	709	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**					
Vecka 12 (n= 215)					
HCV-RNA- negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	2	1	50 % (1/2)	213	83 % (177/213)

*Genotyp 1 får 48 veckors behandling

**Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

***De visade resultaten kommer från en enstaka tidpunkt. En patient kan saknas eller ha haft ett annat resultat vecka 4 eller vecka 12.

[†]Följande kriterier användes i protokollet: Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $< 2\log_{10}$ från baseline ska patienterna avbryta behandlingen. Om HCV-RNA är positivt och har sjunkit $\geq 2\log_{10}$ från baseline, ska HCV-RNA bestämmas igen vecka 24 och om det då är positivt ska patienterna avbryta behandlingen.

Patienter med samtidig HCV-/hivinfektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **tabell 10**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad, multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen Ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) eller Ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hivinfektion. Patienterna randomiserades till antingen Ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) plus peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) eller Ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan). Behandlingsdurationen var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag av patienter med genotyp 2 eller 3 och virusmängd $< 800\ 000$ IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

Tabell 10	Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig HCV-/hivinfektion					
	Studie 1¹			Studie 2²		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b	p- värde ^a	Ribavirin (800- 1 200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 mg/dag) ^d +	Ribavirin (800- 1 200 mg/dag) ^d +	p- värde ^b

	alfa-2b (1,5 µg/kg/ vecka)	(3 MIE TIW)		eller 150 ^c µg/vecka)	interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-värde baserat på chi-square test.

c: patienter < 75 kg erhöill peginterferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill peginterferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: Ribavirin dosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

Histologiskt behandlingssvar

Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöill för 210 av 412 patienter (51 %). Både Metavir score och Ishak grad minskade bland patienter som behandlades med Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b. Denna minskning var signifikant för dem som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för dem som inte svarade. Beträffande aktivitet förbättrades ungefär en tredjedel av patienterna med bestående behandlingssvar och ingen försämrades. Ingen förbättring beträffande fibros sågs i denna studie. Steatos förbättrades signifikant hos patienter med HCV genotyp 3-infektion.

Tidigare behandlade patienter

- Förnyad behandling vid tidigare behandlingssvikt (recidiverade patienter och patienter med uteblivet behandlingssvar) med peginterferon alfa-2b i kombination med Ribavirin:

I en icke-jämförande studie fick 293 patienter med måttlig till svår fibros, som inte svarat på tidigare behandling med kombinationen alfa interferon/ribavirin, förnyad behandling med peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutan, en gång i veckan, i kombination med en viktanpassad mängd Ribavirin. Tidigare behandlingssvikt definierades som relaps eller uteblivet behandlingssvar (HCV-RNA positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling).

Patienter som var HCV-RNA-negativa vid behandlingsvecka 12 fortsatte behandlingen i 48 veckor och följdes upp 24 veckor efter behandlingen. Behandlingssvar vecka 12 definierades som ej påvisbar HCV-RNA efter 12 veckors behandling. Bestående virologiskt svar definieras som icke påvisbara nivåer av HCV-RNA 24 veckor efter behandling (**tabell 11**).

Tabell 11 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt

Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling					
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 %	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 %	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 %

		konfidensintervall		konfidensintervall	konfidensintervall
Alla patienter	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Tidigare behandlingssvar					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (406/173) 51,7, 70,8
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2, 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 11,7, 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7, 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (161/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (98/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR fibros score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,3, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (132/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Baseline virusmängd					
Hög virusmängd (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Låg virusmängd (≤600 000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Uteblivet behandlingssvar definierat som serum/plasma HCV-RNA positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling.

Plasma HCV-RNA mäts med ett forskningsbaserat kvantitativt polymeraskedjereaktionstest (PCR) av ett centralt laboratorium.

*ITT-populationen omfattar 7 patienter för vilka åtminstone 12 veckor av tidigare behandling inte kunde bekräftas.

Totalt hade ungefär 36 % (821/2 286) av patienterna ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid vecka 12 av behandlingen mätt genom ett forskningsbaserat test (gräns för detektion 125 IE/ml). I denna subgrupp, var graden för bestående virologiskt svar 56 % (463/823). För patienter, med tidigare behandlingssvikt med icke-peglyrat interferon eller peglyrat interferon och negativa vid vecka 12, var graden för bestående behandlingssvar 59 % respektive 50 %. Av 480 patienter med > 2-log minskning i

virusmängd men påvisbar virusmängd vecka 12, fortsatte totalt 188 patienter behandlingen. Hos dessa patienter var det bestående virologiska svaret 12 %.

Patienter med uteblivet behandlingssvar på tidigare behandling med pegylerat interferon alfa/ribavirin hade mindre sannolikhet att svara vecka 12 på förnyad behandling än patienter med uteblivet behandlingssvar på icke-peglyerat interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs 28,6 %). Om svar erhöles vecka 12 var det emellertid liten skillnad avseende bestående virologiskt svar oavsett tidigare behandling eller tidigare svar.

- Förnyad behandling av patienter med relaps med Ribavirin och interferon alfa-2b kombinationsbehandling

Två studier undersökte användningen av kombinationsbehandlingen med Ribavirin + interferon alfa-2b hos patienter med relaps (C95-144 och I95-143), 345 patienter med kronisk hepatit som recidiverat efter tidigare interferonbehandling behandlades i sex månader med en uppföljningsperiod på sex månader. Kombinationsbehandlingen med Ribavirin + interferon alfa-2b resulterade i ett bestående virologiskt svar som var tio gånger högre än det med enbart interferon alfa-2b (49 % vs 5 %, $p < 0,0001$). Denna fördel upprätthölls oavsett gängse svarsprediktorer på interferon alfa-2b såsom virusnivå, HCV-genotyp och histologiskt stadium.

Effektdata från långtidsbehandling - Vuxna

Två stora långtidsuppföljningsstudier tog in 1 071 patienter respektive 567 patienter efter behandling i tidigare studier med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan Ribavirin) respektive pegylerat interferon alfa-2b (med eller utan Ribavirin). Syftet med studierna var att utvärdera hur länge virusfrihet varade och att bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet för det kliniska resultatet. Minst 5 års långtidsuppföljning gjordes efter behandling av 462 patienter respektive 327 patienter. Tolv av 492 med bestående svar respektive bara 3 av 366 med bestående svar fick relaps i studierna.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år är 97 % (95 % KI: 95-99 %) för patienter som fick icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan Ribavirin) och 99 % (95 % KI: 98-100 %) för patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b (med eller utan Ribavirin).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (peglyerat och icke-peglyerat, med eller utan Ribavirin) resulterade i långtidseliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Pediatrisk population:

Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA inkluderades i en multicenterprövning och behandlades med Ribavirin 15 mg/kg per dag plus pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/m² en gång i veckan under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C.

Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Ribavirin och pegylerat interferon alfa-2b noggrant göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 12**.

Tabell 12. Bestående virologiskt svar ($n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)

Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (< 600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd (≥ 600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med Ribavirin 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gånger i veckan under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var det bestående virologiska svaret hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i de två multicenterprövningarna för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Ribavirin och interferon alfa-2b noggrant göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är summerade i tabell 13.

Tabell 13. Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar	
	Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gånger i veckan
Respons, totalt ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

a. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

Långtidseffekt – pediatrik population

Ribavirin Mylan i kombination med peginterferon alfa-2b

En fem år lång uppföljande observationsstudie inkluderade 94 barn med kronisk hepatit C efter behandling i en multicenterstudie. Sextiotre av dessa hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret (SVR) och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet 24 veckor efter avslutad 24- eller 48-veckorsbehandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Åttiofem procent (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86 % (54/63) av de med ett bestående svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående svar fick relaps under 5-årsuppföljningen.

Ribavirin Mylan i kombination med interferon alfa-2b

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i de två tidigare nämnda multicenterstudierna. Sjuttio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde

denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med Ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ribavirin absorberas snabbt efter oral administrering av en singeldos (medelvärde på $T_{max} = 1,5$ timmar), följt av en snabb distribution och förlängda elimineringsfaser (halveringstiderna för absorption, distribution och eliminering vid singeldos är 0,05, 3,73 respektive 79 timmar). Absorptionen är omfattande med ungefär 10 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrad i feces. Den absoluta biotillgängligheten är emellertid ungefär 45 % - 65 %, vilket förefaller bero på förstapassage metabolism. Det finns ett linjärt samband mellan dos och $AUC_{0-\infty}$ efter singeldoser av 200-1 200 mg ribavirin. Distributionsvolymen är ungefär 5 000 l. Ribavirin binder inte till plasmaproteiner. Ribavirin har visat sig ge hög inter- och intraindividuell farmakokinetisk variabilitet efter orala singeldoser (intraindividuell variabilitet på ungefär 30 % för både AUC och C_{max}) vilket kan bero på hög förstapassage metabolism och överflyttning inom och mellan blodkompartiment.

Distribution

Ribavirintransport i icke-plasma kompartiment har studerats mest omfattande i röda blodkroppar och har påvisats ske främst via en e_s -typ ekvivalent nukleosidtransportör. Denna typ av transportör finns på så gott som alla celltyper och kan svara för den höga distributionsvolymen för ribavirin. Förhållandet mellan ribavirinkoncentrationerna i helblod:plasma är ungefär 60:1. Överskottet av ribavirin i helblod föreligger som ribavirinnukleotider sekvestrerade i erythrocyter.

Metabolism

Ribavirin har två metaboliseringsvägar: 1) en reversibel fosforyleringsväg; 2) en nedbrytningsväg som involverar deribosylering och amidhydrolys som ger en triazolkarboxylsyrametabolit. Både ribavirin och dess triazolkarboxylamid- och triazolkarboxylsyrametaboliter utsöndras även renalt.

Ribavirin har visat sig ge hög inter- och intraindividuell farmakokinetisk variabilitet efter orala singeldoser (intraindividuell variabilitet på ungefär 30 % för både AUC och C_{max}) vilket kan bero på hög förstapassage metabolism och överflyttning inom och mellan blodkompartiment.

Eliminering

Vid multipla doser ackumuleras ribavirin i stor utsträckning i plasma med en sexfaldig kvot mellan multipeldos och singeldos $AUC_{12timmar}$. Efter peroral dosering med 600 mg två gånger dagligen, uppnåddes "steady state" efter ungefär fyra veckor, med genomsnittliga plasmakoncentrationer på ungefär 2 200 ng/ml. Efter avslutad dosering var halveringstiden ungefär 298 timmar, vilket troligen avspeglar långsam eliminering från icke-plasma kompartiment.

Överföring till sädesvätska: Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en

kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

Effekt av föda: Biotillgängligheten för en peroral singeldos ribavirin ökades vid samtidig administrering av en måltid med hög fetthalt (både AUC_{0-24} och C_{max} ökade med 70 %). Det är möjligt att den ökade biotillgängligheten i denna studie berodde på en fördröjd passage av ribavirin eller förändrat pH. Den kliniska betydelsen av resultaten från denna studie med singeldoser är okänd. I den pivotala kliniska effektstudien instruerades patienterna att ta ribavirin med föda för att uppnå maximal plasmakoncentration av ribavirin.

Njurfunktion: Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin var förändrade (ökad AUC_{0-24} och C_{max}) hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min/1,73 m²). Detta förefaller bero på en minskning av clearance hos dessa patienter. Ribavirinkoncentrationerna var stort sett oförändrade av hemodialys.

Leverfunktion: Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin hos personer med mild, måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A, B eller C), är likartad den hos normala kontroller.

Äldre patienter (≥ 65 år): Specifika farmakokinetiska studier av äldre patienter har inte genomförts. I en populationsfarmakokinetisk studie var emellertid ålder ingen nyckelfaktor för kinetiken av ribavirin. Njurfunktionen är den bestämmande faktorn.

Populationsfarmakokinetisk analys utfördes genom att använda serumkoncentrationsvärden från gles tagna prover i fyra kontrollerade kliniska studier. Den utvecklade clearancemodellen visade att kroppsvikt, kön, ålder och serumkreatinin var de viktigaste variablerna. För män var clearance ungefär 20 % högre än för kvinnor. Clearance ökade som funktion av kroppsvikt och minskade vid åldrar över 40 år. Effekter av dessa variabler på ribavirinclearance förefaller vara av begränsad klinisk betydelse på grund av den betydande kvarvarande variabilitet som inte förklaras av modellen.

Pediatrisk population

Ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Ribavirin och peginterferon alfa-2b till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen 60 µg/m²/vecka peginterferon alfa-2b, anpassad efter kroppsyta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringsskyften under doseringsintervallen vara 58 % (90 % KI:141 - 177 %) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 µg/kg/vecka. Farmakokinetiken för Ribavirin (dosnormaliserad) i denna prövning var jämförbar med den som rapporterats i en tidigare studie med Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b hos barn och ungdomar samt vuxna patienter.

Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Ribavirin kapslar och interferon alfa-2b till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 14**. Farmakokinetiken för Ribavirin och interferon alfa-2b (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 14. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av interferon alfa-2b och Ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C

Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för Ribavirin: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för interferon alfa-2b

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ribavirin: Ribavirin är embryotoxiskt eller teratogent, eller både och, vid doser väsentligt under den rekommenderade humana dosen hos alla studerade djurarter. Missbildningar av skallen, gommen, ögat, käken, extremiteterna, skelettet och magtarmkanalen noterades. Förekomsten och svårighetsgraden av teratogena effekter ökade vid upptrappning av läkemedelsdosen. Överlevnad av foster och avkomma reducerades.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, visade foster behandlade med ribavirin 10, 25 och 50 mg/kg från postnatal dag 7 till dag 63 en dosrelaterad minskning i total tillväxt, vilket visades genom en följande lätt minskning i kroppsvikt, hjässa-koccyxlängd och benlängd. I slutet av återhämningsperioden var förändringar på sken- och lårben minimala även om de i allmänhet var statistiskt signifikanta jämfört med kontroller hos handjur vid samtliga doser och hos hondjur, som fick de två högsta doserna jämfört med kontrollerna. Inga histopatologiska effekter på ben observerades. Inga ribavirin-effekter observerades med avseende på kognitiv utveckling eller reproduktionsutveckling. Plasmakoncentrationerna erhållna hos råttfoster var lägre än plasmakoncentrationerna hos människa vid den terapeutiska dosen.

Erythrocyter utgör ett primärt mål för toxiciteten hos ribavirin i djurstudier. Anemi uppkommer kort efter att doseringen påbörjats, men är snabbt reversibel när behandlingen upphör.

I 3- och 6-månaders studier på mus för att undersöka ribavirin-inducerade effekter på testiklar och spermier uppkom abnorma spermier vid doser på 15 mg/kg och över. Dessa doser hos djur ger systemiska exponeringar väsentligt under dem man uppnår hos människor vid terapeutiska doser. När behandlingen upphörde, erhöles i stort sett fullständig återhämtning från ribavirin-inducerad testikulär toxicitet inom en eller två spermatogenescykler (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har visat att ribavirin inte har någon genotoxisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 *in vitro* transformationstestet. Genotoxisk aktivitet observerades i muslymfomtestet och vid doser på 20-200 mg/kg i mikrokärntest på mus. Ett dominant letalt test på råttor var negativt, vilket tyder på att om mutationer uppkom hos råttor överfördes de inte genom manliga gameter.

Konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare med låga exponeringar jämfört med exponering hos människa vid terapeutiska förhållanden (faktor 0,1 hos råttor och 1 hos mus) visade inte på någon tumörinducerande effekt för ribavirin. I en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie med heterozygot p53 (+/-) musmodell gav ribavirin inte heller upphov till tumörer vid den maximalt tolererade dosen på 300 mg/kg (exponeringsfaktor i plasma ungefär 2,5 jämfört med exponering hos människa). Dessa studier tyder på att det är osannolikt att ribavirin har en karcinogen potential hos människa.

Ribavirin plus interferon: Ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b orsakade inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna ensam. Den främsta behandlingsrelaterade förändringen var en reversibel mild till måttlig anemi vars svårighetsgrad var större än den som sågs med någon av de aktiva substanserna ensam.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa,
Laktosmonohydrat,
Natriumkroskarmellos,
Povidon.

Kapselhölje:
Gelatin,
Titandioxid (E171).

Kapseltryck:
Shellack,
Propylenglykol,
Koncentrerad ammoniaklösning,
Gul järnoxid (E172),
Indigotin (E132),
Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burk: 3 år
Blister: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burk: Förvaras vid högst 30°C.
Blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ribavirin Mylan är förpackat i burk av polyeten med hög densitet (HDPE), försluten med barnsäkert skruvlock i polypropylen (PP).

Förpackningsstorlekar 84, 112, 140 och 168 kapslar.

Blister:
Kartong innehållande 56 eller 168 hårda kapslar i PVC/Aclar-aluminiumblister.

Endosblister:
Kartong innehållande 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hårda kapslar i PVC/Aclar-aluminiumblister med perforering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/634/001

EU/1/10/634/002

EU/1/10/634/003

EU/1/10/634/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 10 Juni 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent NP2 3AA
Storbritannien

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning, finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

PSURar

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BILAGSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ribavirin Mylan 200 mg hårda kapslar

Ribavirin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En hård kapsel innehåller 200 mg ribavirin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos

Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56x1 hårda kapslar

84x1 hårda kapslar

112x1 hårda kapslar

140x1 hårda kapslar

168x1 hårda kapslar

56 hårda kapslar

84 hårda kapslar

112 hårda kapslar

140 hårda kapslar

168 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oralt bruk

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burk: Förvaras vid högst 30°C.
Blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Tillverkningsats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ribavirin Mylan hårda kapslar

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**Burk****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ribavirin Mylan 200 mg hårda kapslar
Ribavirin

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En kapsel innehåller 200 mg ribavirin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 hårda kapslar
112 hårda kapslar
140 hårda kapslar
168 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oralt bruk
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningsats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIFTNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ ENDOSBLISTER

PVC/Aclar- Aluminium

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin Mylan 200 mg hårda kapslar
Ribavirin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Generics [UK] Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ribavirin Mylan 200 mg hårda kapslar ribavirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ribavirin Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ribavirin Mylan
3. Hur du tar Ribavirin Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ribavirin Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ribavirin Mylan är och vad det används för

Ribavirin Mylan innehåller den aktiva substansen ribavirin. Ribavirin Mylan hindrar förökningen av många virustyper, inklusive hepatit C-virus. Ribavirin Mylan måste tas tillsammans med interferon alfa-2b, dvs Ribavirin Mylan får inte användas ensamt.

Tidigare obehandlade patienter:

Kombinationen Ribavirin Mylan och interferon alfa-2b används för att behandla barn från 3 års ålder som har kronisk hepatit C (HCV). För barn och ungdomar som väger mindre än 47 kg finns ribavirin i form av en lösning.

Vuxna patienter som svarat på tidigare behandling:

Kombinationen Ribavirin Mylan och interferon alfa-2b används för att behandla vuxna patienter med kronisk hepatit C som tidigare har svarat på behandling med alfainterferon men vars sjukdom har kommit tillbaka.

Uppgifter om säkerhet och effekt saknas för användning av Ribavirin Mylan med pegylerat eller andra former av interferon (dvs inte alfa-2b).

2. Vad du behöver veta innan du tar Ribavirin Mylan

Ta inte Ribavirin Mylan

Ta inte Ribavirin Mylan om något av följande gäller dig eller det barn som du har ansvar för, och **tala med din läkare** om du:

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot ribavirin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **gravid eller planerar att bli gravid** (Se avsnittet "Graviditet och amning och fertilitet").
- **ammar**.
- har haft problem med **hjärtat** under de senaste sex månaderna.
- har ett allvarligt medicinskt tillstånd som gör dig mycket svag.

- har en allvarlig **njursjukdom** och/eller behandlas med hemodialys.
- har allvarliga problem med **levern** annat än kronisk hepatit C.
- har någon **blodsjukdom**, såsom anemi (lågt antal röda blodkroppar), talassemi, sicklecellanemi.
- har autoimmun hepatit eller något annat problem med **immunförsvaret**.
- tar läkemedel som dämpar immunförsvaret (immunförsvaret skyddar dig mot infektioner och vissa sjukdomar).

Barn och ungdomar ska inte ta kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan och alfainterferon om man har eller tidigare har haft allvarliga nervösa eller mentala problem, såsom allvarlig depression, har haft självmordstankar eller gjort självmordsförsök.

Påminnelse: Läs även avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ribavirin Mylan

Sök **omedelbart** läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber).

Barn och ungdomar som väger mindre än 47 kg:

Användning av Ribavirin Mylan hårda kapslar rekommenderas inte. För barn som är 3 år och äldre och för ungdomar som väger mindre än 47 kg finns ribavirin i form av en oral lösning.

Du ska **tala med din läkare** om du eller det barn du har ansvar för:

- är vuxen och har eller har haft en allvarlig **nervös eller mental sjukdom**, varit förvirrad, medvetlös eller har haft **självmordstankar** eller **gjort självmordsförsök**.
- någon gång har haft **depression** eller utvecklar symtom som hör till depression (t.ex. känslor av svärmod, nedslagenhet) under behandlingen med detta läkemedel (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- är kvinna i **barnafödande** ålder (se avsnittet ”Graviditet, amning och fertilitet”).
- är **man** och din kvinnliga partner är i barnafödande ålder (se avsnittet ”Graviditet, amning och fertilitet”).
- tidigare haft ett allvarligt **hjärtillstånd** eller har en hjärtsjukdom.
- är äldre än **65 år** eller om du har **njurproblem**.
- har eller har haft **någon allvarlig sjukdom**.
- har **tyreoideaproblem**.

Hos patienter som fått Ribavirin Mylan och alfainterferon som kombinationsbehandling har **tand- och tandköttssvår** som kan leda till tandlossning rapporterats. Dessutom har **muntorrhet**, som kan ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan rapporterats vid långtidsbehandling med kombinationen Ribavirin Mylan och alfainterferon. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter **kräkas**. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Under kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan och ett alfainterferon, kan vissa patienter få **ögonbesvär** och i vissa sällsynta fall synförlust. Om du får ribavirin i kombination med ett alfainterferon, måste du genomgå en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas. Om en patient klagar över försämrad syn eller synförlust ska en fullständig ögonundersökning göras omgående. Patienter som redan från början har någon ögonsjukdom (t.ex. retinopati på grund av diabetes eller högt blodtryck) ska regelbundet genomgå ögonundersökningar under kombinationsbehandlingen med ribavirin och alfainterferoner. Kombinationsbehandling med ribavirin och ett alfainterferon ska avbrytas hos patienter hos vilka ögonsjukdomar uppstår eller förvärras.

Barn och ungdomar:

Användning av Ribavirin Mylan rekommenderas inte för barn under 3 år.

För barn som är 3 år och äldre och för ungdomar som väger mindre än 47 kg finns ribavirin i form av en oral lösning.

Påminnelse: Läs även avsnittet ”Varningar och försiktighet” i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandlingen.

Andra läkemedel och Ribavirin Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel:

- tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.
- är infekterad både med **Humant Immunbrist Virus** (är hiv-positiv) och **Hepatit C Virus** (HCV) och behandlas med anti-HIV läkemedel-[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (**NRTI**) och/eller högaktiv antiretroviral behandling (**HAART**)]:
- Att ta Ribavirin Mylan i kombination med alfainterferon och anti-HIV läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av blodrubbingar (minskat antal röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodplättar som koagulerar blodet).
- Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om Ribavirin Mylan kan ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hivinfektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med Ribavirin Mylan behöver ändras. Därutöver kan patienter som behandlas med **zidovudin** och **ribavirin** i kombination med **alfainterferon** riskera att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin och ribavirin i kombination med alfainterferon.
- På grund av risken för mjölksyraacidosis (ansamling av mjölksyra i kroppen) och pankreatit, rekommenderas inte användning av **ribavirin** och **didanosin** och användning av **ribavirin** och **stavudin** ska undvikas.
- För patienter som är samtidigt infekterade med HCV/hiv, får HAART och har långt framskriden leversjukdom finns risken att leverfunktionen förvärras. Tillägg av behandling med ett alfainterferon ensamt eller i kombination med ribavirin kan öka den risken i denna patientgrupp.

Påminnelse: Läs även avsnittet ”Andra läkemedel och Ribavirin Mylan” i bipacksedeln för interferon alfa-2b innan du påbörjar kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan.

Intag av Ribavirin Mylan med mat och dryck

Ribavirin Mylan ska tas i samband med mat. Se avsnitt 3

Graviditet och amning

Graviditet

Om du är **gravid** ska du inte använda Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan kan vara mycket skadligt för din ofödda baby (fostret).

Både kvinnor och män måste vidta **speciella försiktighetsåtgärder** i sitt sexuella samliv om det finns möjlighet att graviditet inträffar:

- **Flicka** eller **kvinna** i fertil ålder:
Du måste visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare.
- **Män**
Du ska inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte **använder kondom**. Detta minskar risken att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i

fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du och din kvinnliga partner måste båda använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar Ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare (se avsnittet ”Ta inte Ribavirin Mylan”).

Amning

Om du är kvinna och **ammar** ska du inte använda Ribavirin Mylan. Avbryt amningen innan du börjar att ta Ribavirin Mylan.

Körförmåga och användning av maskiner

Ribavirin Mylan påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Interferon alfa-2b kan emellertid ha en viss påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Kör därför inte bil eller använd maskiner om du blir trött, dåsig eller förvirrad av denna behandling.

Ribavirin Mylan innehåller laktos

Varje kapsel Ribavirin Mylan innehåller en liten mängd **laktos**. Om din läkare har talat om för dig att du **inte tål vissa sockerarter**, ska du diskutera med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Ribavirin Mylan

Generell information om hur du tar Ribavirin Mylan:

Om det barn som du har ansvar för är **under 3 år** ska Ribavirin Mylan inte ges.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta inte mer än den dos som rekommenderats och ta läkemedlet under den tid som det ordinerats.

Din läkare har bestämt den korrekta dosen av Ribavirin Mylan baserat på hur mycket du eller det barn som du har ansvar för väger.

Standard blodprover kommer att tas för att kontrollera blod, lever och njurfunktion.

- Regelbundna tester av blod kommer att göras för att hjälpa din läkare att veta om denna behandling fungerar.
- Beroende på resultatet av dessa tester, kan din läkare ändra/anpassa antalet hårda kapslar du eller det barn som du har ansvar för ska ta, ordinera en annan förpackningsstorlek av Ribavirin Mylan, och/eller ändra hur länge behandlingen ska pågå.
- Om du har eller utvecklar allvarliga njur- eller leverproblem, kommer denna behandling att avbrytas.

Den rekommenderade dosen baserat på patientens vikt visas i tabellen nedan:

1. Läs i raden där det står hur mycket barnet/ungdomen väger

Påminnelse: Ge inte Ribavirin Mylan m barnet är under 3 år.

2. Läs på samma rad för att se hur många kapslar som ska tas.

Påminnelse: Om instruktionerna från din läkare skiljer sig från mängden angiven i tabellen, följ din läkares instruktioner.

3. Om du har några frågor om doseringen fråga din läkare.

Ribavirin Mylan hårda kapslar för oral användning-dos baserad på kroppsvikt		
Om den vuxna väger (kg)	Vanlig daglig Ribavirin Mylan dos	Antal 200 mg kapslar
< 65	800 mg	2 kapslar på morgonen och 2 kapslar på kvällen
65 – 80	1 000 mg	2 kapslar på morgonen och 3 kapslar på kvällen

81 - 105	1 200 mg	3 kapslar på morgonen och 3 kapslar på kvällen
> 105	1 400 mg	3 kapslar på morgonen och 4 kapslar på kvällen
Om barnet/ungdomen väger (kg)	Vanlig daglig Ribavirin Mylan dos	Antal 200 mg kapslar
47 – 49	600 mg	1 kapsel på morgonen och 2 kapslar på kvällen
50 – 65	800 mg	2 kapslar på morgonen och 2 kapslar på kvällen
> 65	<i>Se vuxendos och motsvarande antal hårda kapslar</i>	

Ta din ordinerade dos genom munnen tillsammans med vatten och samtidigt med din måltid. Tugga inte de hårda kapslarna. För barn eller ungdomar som inte kan svälja hårda kapslar finns det en oral lösning av Ribavirin .

Påminnelse: Ribavirin Mylan ska endast användas i kombination med interferon alfa-2b mot hepatit C virus infektion. För att få fullständig information, läs även avsnittet ”Hur du tar” i bipacksedeln för interferon alfa-2b.

Interferoner, läkemedlen som tas i kombination med Ribavirin Mylan, kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar detta läkemedel själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängtid.

Om du har tagit för stor mängd av Ribavirin Mylan

Berätta för läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Ribavirin Mylan

Om du självadministrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta Ribavirin Mylan i kombination med interferon alfa-2b eller ta/ge den missade dosen så snart som möjligt under samma dag. Om en hel dag har gått, rådgör med din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Läs även avsnittet ”Eventuella biverkningar” i bipacksedeln för interferon alfa-2b.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel i kombination med en alfainterferon-produkt orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Psykiiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar Ribavirin , antingen enbart eller i kombination med interferon och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

Barn och ungdomar är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med Ribavirin och interferon alfa. Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutvård om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under den ettåriga behandlingen med Ribavirin i kombination med interferon alfa-2b växte inte vissa barn och ungdomar eller inte ökade i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 1-12 år efter avslutad behandling.

Meddela omedelbart din läkare om någon av följande biverkningar uppstår vid kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan och en alfainterferon-produkt:

- bröstsmärta eller ihållande hosta, förändringar av hur ditt hjärta slår, svimning,
- förvirring, depression, självmordstankar eller aggressivt beteende, självmordsförsök, tankar på att hota andra till livet,
- domningar eller stickande känsla,
- svårigheter med sömn eller tankeförmåga eller koncentration,
- svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföringen eller urinen, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan,
- smärtsam eller besvärlig urinerings,
- svåra blödningar från näsan,
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling,
- problem med din syn eller hörsel,
- svåra hudutslag eller svår rodnad.

Möjliga biverkningar som räknas upp här nedan är grupperade efter hur ofta de förekommer:

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan hårda kapslar och en alfainterferon-produkt **hos vuxna**:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),
- koncentrationssvårigheter, känsla av oro eller nervositet, humörsvingningar, depression eller irritabilitet, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova,
- hosta, muntorrhet, inflammation i svalget (halssont),
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, illamående, frossa, virusinfektion, kräkningar, svaghet,
- nedsatt aptit, viktminskning, buksmärta,
- torr hud, irritation, smärta eller rodnad vid injektionsstället, håravfall, klåda, muskelsmärta, muskelsmärta, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Minskat antal trombocyter (som är involverade i koagulationen), vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, minskat antal vita blodkroppar s.k. lymfocyter som hjälper till att bekämpa infektioner, minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom), överskott av socker och urinsyra (som vid gikt) i blodet, låga kalciumnivåer i blodet, allvarlig anemi, svamp- eller bakterieinfektioner, gråtande, upprördhet, minnesförlust, försämrat minne, nervositet, onormalt beteende, aggressivt beteende, ilska, förvirringskänsla, intresselöshet, psykisk störning, humörförändringar, ovanliga drömmar, önskan att vilja skada sig själv, sömnhet, sömnproblem, frånvaro av lust eller förmåga till sex, svindel (känsla av rotation),
- dimsyn eller onormal syn, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, torra eller rinnande ögon, hörsel- eller röstförändringar, öronsusningar, öroninfektion, öronvärk, munsår (herpes simplex), smakförändringar, smakförlust, blödande tandkött eller sår i munnen, brännande känsla på tungan, öm tunga, inflammerat tandkött, tandproblem, migrän, luftvägsinfektioner, bihåleinflammation, näsblödningar, torrhosta, snabb eller försvårad andning, täppt eller rinnande näsa, törst, tandsjukdom

- blåsljud (onormala ljud från hjärtslagen), smärta eller obehag i bröstkorget, svimningskänsla, sjukdomskänsla, vallningar, ökad svettning, värmeintolerans och ymnig svettning, lågt eller högt blodtryck, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
- uppblåsthet, förstoppning, magbesvär, tarmgaser (flatulens), ökad aptit, tarmirritation, irritation i prostatakörteln, gulsot (gulaktig hud), lös avföring, smärta på höger sida av revbenen, förstörd lever, orolig mage, frekvent behov att urinera, urinera mer än vanligt, urinvägsinfektion, onormal urin,
- svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, smärtsam menstruation, besvär från äggstockarna eller slidan, bröstsmärta, erektionsproblem,
- onormal hårstruktur, akne, artrit, blåmärken, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud, möjligen med vätskande sår), nässelfeber, ökad eller minskad känslighet för beröring, nagelbesvär, muskelryckningar, domningar eller stickande känsla, smärta i en arm eller ett ben, smärta vid injektionsstället, smärta i leder, darrande händer, psoriasis, svullna händer och anklar, känslighet för solljus, upphöjda hudutslag, hudrodnad eller hudbesvär, ömskinssvullnad, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), spända muskler, tumör (ospecificerad), ostadig gång, vätskebrist.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- att höra och se bilder som inte finns,
- hjärtattack, panikattack,
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet,
- buksvikt, buksmärta, diabetes mellitus,
- muskelsvaghet.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- kramper
- lunginflammation,
- diabetes, reumatoid artrit, njurproblem,
- mörk eller blodig avföring, intensiv buksmärta,
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar),
- inflammation i kärlvägg.

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- självmord,
- stroke (cerebrovaskulära händelser).

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- tankar på att hota andra till livet,
- mania (överdriven eller orgrundad entusiasm),
- perikardit (inflammation i hjärtsäcken), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat),
- färgförändring av tungan.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med Ribavirin Mylan och en interferon alfa-2b-produkt **hos barn och ungdomar:**

- *Mycket vanliga:* kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskat antal neutrofiler (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),
- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom),

- depression eller irritabilitet, känna sig magsjuk, sjukdomskänsla, humörsvängningar, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova, virusinfektion, svaghet,
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, nedsatt eller ökad aptit, viktnedgång, minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt), smärta på höger sida av revbenen, inflammation i svalget (halsont), frossa, buksmärta, kräkningar,
- torr hud, håravfall, irritation, smärta eller rodnad vid injektionsstället, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- minskat antal trombocyter, celler som är involverade i koagulationen (det kan orsaka blåmärken och spontana blödningar),
- överskott av fetter (triglycerider) i blodet, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, ökad sköldkörtelaktivitet (som kan göra att du blir nervös, inte tål värme och svettas mycket, går ner i vikt, får hjärtklappning, darrar),
- upprördhet, ilska, aggressivt beteende, beteendestörningar, koncentrationssvårigheter, känslomässig instabilitet, svimningar, känsla av oro eller nervositet, köldkänsla, förvirringskänsla, rastlöshetskänsla, trötthetskänsla, brist på intresse och uppmärksamhet, humörsvängningar, smärta, dålig sömnkvalité, sömngång, självmordsförsök, sömnproblem, ovanliga drömmar, önskan att skada sig själv,
- bakterieinfektioner, förkylningar, svampinfektioner, onormal syn, torra eller rinnande ögon, öroninfektioner, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, smärta i öronen, smärta i röstförförändringar, munsår, hosta, inflammerat tandkött, näsblod, irritation i näsan, smärta i munnen, inflammation i svalget (halsont), snabb andning, luftvägsinfektioner, flagande läppar och självsprickor i mungiporna, andfåddhet, bihåleinflammation, nysningar, sår i munnen, ömtunga, täppt eller rinnande näsa, ont i halsen, tandvärk, problem med tänderna (inklusive varbildning), svindel (känsla av rotation), svaghet,
- smärta i bröstkorgen, värmevallningar, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
- leverfunktionsstörningar,
- sura uppstötningar, ryggsmärtor, sängvårdning, förstoppning, problem med magen eller ändtarmen, inkontinens, ökad aptit, inflammation i mag- eller tarmslemhinnan, orolig mage, lös avföring,
- urineringsproblem, urinvägsinfektion,
- svår, oregelbunden eller utöver tiden menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem från slidan, inflammation i slidan, smärta i testiklarna, utveckling av manliga kläppdrag,
- akne, blåmärken, eksem (inflammerad, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), ökad eller minskad känslighet för beröring, ökad svettning, ökade muskelrörelser, spända muskler, irritation eller klåda vid injektionsstället, smärta i extremiteterna, nagelbesvär, domningar eller stickande känsla, blek hud, utslag med upphöjda fläckvisa förändringar, dariga händer, hudrodnad eller hudbesvär, missfärgning av huden, hud känslig för solljus, hud sår, svullnad på grund av ansamling av vatten, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), tumörer, tumörer, tumör (ospecificerad)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar
- blödningar i slemhinnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, dimsyn, dåsighet, ljuskänslighet, kliande ögon, ansiktssmärta, inflammerat tandkött,
- bröstorgsbesvär, svårighet att andas, infektion i lungorna, obehag från näsan, lunginflammation, väsande/pipande andning,
- lågt blodtryck,
- förstörd lever,
- smärtsamma menstruationer,
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), utslag med blåsor (bältros), minskad känslighet för beröring, muskelryckningar, smärta på huden, blekhet, flagnande hud, rodnad, svullnad.

Försök att att skada sig själv har även rapporterats hos vuxna, barn och ungdomar.

Ribavirin Mylan i kombination med en alfainterferon-produkt kan även orsaka:

- aplastisk anemi, brist på röda blodkroppar (ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar); detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet,
- vanföreställningar,
- övre och nedre luftvägsinfektion,
- inflammation i bukspottkörteln,
- svåra hudutslag som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsan, ögonen eller andra slemhinnor (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toxisk epidermal nekrolys (blåsor och fjällning av övre hudlagret).

Följande andra biverkningar har också rapporterats då behandling med Ribavirin Mylan kombineras med en alfa-interferonprodukt:

- onormala tankar, hörsel- eller synhallucinationer, ändrat mentalt tillstånd, desorientering,
- angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan medföra svårigheter att svälja eller andas),
- Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, huden och membranerna i öronen, hjärnan och ryggmärgen),
- bronkokonstriktion och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion i hela kroppen), ihållande hosta,
- ögonproblem inklusive skador på näthinnan, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat och bomullsexsudat (vita fläckar på näthinnan),
- förstorad buk, halsbränna, besvär med tarmrörelser eller smärtsamma tarmrörelser,
- akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (kasselfeber), blåmärken, intensiv smärta i en extremitet, benet eller låret, förlorad rörelsevidd, stelhet, sarkoidos (en sjukdom som karaktäriseras av ihållande feber, viktnedgång, ledsmärta och -svullnad, hudskador och svullna körtlar).

Ribavirin Mylan i kombination med interferon alfa-2b kan även förorsaka:

- mörk, grumlig eller onormalt färgad urin,
- andningssvårigheter, förändrade hjärtslag, bröstsmärta, smärta i nedre delen av vänster arm, smärta i käken,
- medvetandeförlust
- förlorad förmåga till användning av ansiktsmuskler, hängande eller försvagade ansiktsmuskler, känselbortfall
- synförlust

Du eller din vårdare ska ringa din läkare omedelbart om du får något av dessa symtom.

Hos patienter med samtidig HCV- och hiv-infektion som får Ribavirin Mylan i kombination med peginterferon alfa-2b ökar risken för mjölktsyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda eller vita blodkroppar som bekämpar infektioner, och blodkroppar som koagulerar och som kallas trombocyter).

Följande övriga biverkningar har förekommit hos patienter med samtidig HCV- och hiv-infektion som behandlats med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b: infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk), störd ämnesomsättning av fett, minskning av antalet vita blodkroppar, minskad aptit, ökning av gammaglutamyltransferas (ett enzym som produceras i levern som ses i samband med tidig levercellsskada), ryggsmärta, ökad halt av enzymet amylas i blodet, ökad halt av mjölksyra, hepatit, ökad lipasmängd (enzym nödvändigt för upptag och nedbrytning av näring i tarmarna) och smärta i armar och ben.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR RIBAVIRIN MYLAN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på burken eller på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Burk: Förvaras vid högst 30°C.

Det finns inga särskilda förvaringsanvisningar för kapslar i blister.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet på kapslarna utan att först rådfråga din läkare eller apotekspersonalen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ribavirin. En hård kapsel innehåller 200 mg ribavirin.
- Övriga innehållsämnen är natriumkroskarmellos, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, povidon. Kapselhöljet innehåller gelatin och titandioxid (E171). Trycket på kapselhöljet innehåller shellack, propylenglykol, koncentrerad ammoniaklösning, färgämnen (E172, E132, E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ribavirin Mylan hård kapsel är en vit, ogenomskinlig hård kapsel med tryck i grönt bläck.

Ribavirin Mylan hårda kapslar tillhandahålls i olika förpackningsstorlekar:

Burk: Högdensitetspolyetylen (HDPE), med barnsäker förslutning (CR) med skruvlock av polypropylen (PP). Förpackningsstorlekar: 84, 112, 140 respektive 168 kapslar.

Blistret:

Kartong innehållande 56 eller 168 hårda kapslar i PVC/Aclar-aluminiumblister.

Endosblister:

Kartong innehållande 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 hårda kapslar i PVC/Aclar-aluminiumblister med perforering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Din läkare kommer att ordinera den förpackningsstorlek som är lämpligast för dig.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Ceská republika

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
Sverige

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ

Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard

Laboratories

Tel: 1800 272 272

or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB

Sími: + 46 8-555 227 50

(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Lietuva

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

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

Mylan Sp. z o.o.

Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd

Tél: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till rekommendation om ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRACs utredningsrapport rörande PSURen för läkemedel innehållande ribavirin är de vetenskapliga slutsatserna enligt följande:

Denna PSUSA omfattar en årlig period med 24 juli 2013 som slutdatum.

MAH skickade in en utvärdering, vilken begärts i den föregående PSURen för ribavirin, angående en signal på hyperpigmentering av tungan. Antalet fall av pigmentering av tungan med ribavirin och/eller peginterferon alfa 2b som hittills rapporterats, även om vissa av dem inte är tillräckligt dokumenterade, är signifikant. I fallrapporter från litteraturen rapporterades i allmänhet positiv effekt vid utsättning (med långsam förbättring av symtomen) efter avbruten antiviral behandling vilket stöder läkemedelskausalitet. Denna utvärdering ledde till slutsatsen att dubbelbehandling med ribavirin och peginterferon kan framkalla pigmentering av tungan. Därför rekommenderar PRAC att denna biverkning ska läggas till i avsnitt 4.8 i produktresumén för de orala formuleringarna av läkemedel som innehåller ribavirin. Bipacksedeln bör uppdateras i enlighet med detta.

Vidare konstaterades att följande biverkningar bör inkluderas i produktinformationen för samtliga produkter som innehåller ribavirin: tinnitus, hypotension, vaskulit och cerebrovasculär ischemi. Därför rekommenderar PRAC att dessa biverkningar läggs till i de produkters produktinformation som inte innehåller dem.

CHMP instämmer med PRACs vetenskapliga slutsatser.

Skäl till rekommendation om ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Utifrån de vetenskapliga slutsatserna för läkemedel som innehåller ribavirin, är CHMP av den uppfattningen att nytta/risk-balansen för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen ribavirin är positiv med förbehåll för de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning bör ändras.