

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I  
PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ribavirin Teva 200 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel Ribavirin Teva innehåller 200 mg ribavirin.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel  
Vit, ogenomskinlig kapsel med tryck i blått blåck.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ribavirin Teva i kombination med andra läkemedel, är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Ribavirin Teva i kombination med andra läkemedel, är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos tidigare obehandlade pediatrika patienter (barn i åldern 3 år och äldre samt ungdomar) utan leverdekompensation (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

Ribavirin Teva måste användas i kombinationsterapi som beskrivs i avsnitt 4.1.  
Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Ribavirin Teva avseende ytterligare förskrivningsinformation för den produkten och för ytterligare doseringsrekommendationer avseende kombinationsbehandling med Ribavirin Teva.

Ribavirin Teva-kapslarna ska ges peroralt varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll) tillsammans med غذا.

#### *Vuxna:*

Den rekommenderade dosen av Ribavirin Teva och behandlingens varaktighet beror på patientens vikt och på det läkemedel som används i kombination. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Ribavirin Teva.

I de fall där ingen specifik doseringsrekommendation finns ska följande dosering användas: patientens vikt: < 75 kg = 1 000 mg och > 75 kg = 1 200 mg.

#### *Pediatrik population:*

Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Obs: För patienter som väger < 47 kg, eller inte kan svälja kapslar, finns ribavirin som oral lösning, och ska om lämpligt användas.

Dosering av ribavirin till barn och ungdomar baseras på patientens kroppsvikt.

Som exempel visas den viktbaserade doseringen som används tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i **tabell 1**. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med ribavirin eftersom vissa kombinationsregimer inte följer doseringsvägledningen för ribavirin som finns i **tabell 1**.

<b>Tabell 1</b> Ribavirindos baserad på kroppsvikt när det används i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pediatrika patienter		
Patientens vikt (kg)	Daglig dos ribavirin	Antal 200 mg kapslar
47-49	600 mg	3 kapslar <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 kapslar <sup>b</sup>
> 65	Se rekommendationer för dosering till vuxna	

a: 1 morgon, 2 kväll

b: 2 morgon, 2 kväll

#### *Dosjustering vid biverkningar*

#### *Dosjustering hos vuxna*

Dosminskning av ribavirin beror på den initiala doseringen av ribavirin, vilken beror på det läkemedel som används i kombination med ribavirin.

Om en patient har en allvarlig biverkning som potentiellt är relaterad till ribavirin bör doseringen av ribavirin justeras eller avbrytas om så är lämpligt, tills biverkningen avtar eller minskar i svårighetsgrad.

**Tabell 2** visar riktlinjer för dosjustering och avbruten behandling baserat på patientens hemoglobinkoncentration, hjärtstatus och indirekt bilirubin koncentration.

<b>Tabell 2</b> Hantering av biverkningar		
Laboratorievärden	Reducera dosen av ribavirin*	Avbryt behandlingen med ribavirin om:
Hemoglobin hos patienter utan hjärtsjukdom	< 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: Patienter med en historia av stabil hjärtsjukdom	≥ 2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4-veckorsperiod under behandling (permanent dosreduktion)	< 12 g/dl trots 4 veckor med dosreduktion
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (vuxna)

\* Hos patienter som får dosen 1 000 mg (< 75 kg) eller 1 200 mg (> 75 kg) bör dosen av ribavirin minskas till 600 mg/dag (givet som en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen). Om avvikelsen går tillbaka kan behandling med ribavirin återupptas med 600 mg dagligen och sedan ökas till 800 mg dagligen enligt bedömning av den behandlande läkaren. En återgång till högre doser rekommenderas emellertid inte.

Hos patienter som får dosen 800 mg (< 65 kg) - 1 000 mg (65-80 kg) - 1 200 mg (81-105 kg) eller 1 400 mg (> 105 kg) görs en första dosreduktion av ribavirin 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 ribavirindos reducerats till 600 mg/dag ges en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen.

Vid allvarliga biverkningar som potentiellt är relaterade till de läkemedel som används i kombination med ribavirin, se motsvarande produktresuméer för dessa läkemedel eftersom vissa kombinationsbehandlingar inte följer vägledningen för dosjustering och avbruten behandling för ribavirin, som beskrivs i **tabell 2**.

#### *Dosjustering hos pediatrika patienter*

Dosreduktion hos pediatrika patienter utan hjärtsjukdom följer samma riktlinjer som för vuxna patienter utan hjärtsjukdom gällande hemoglobinnivåer (**tabell 2**).

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

**Tabell 3** visar riktlinjer för avbruten behandling baserat på patientens indirekta bilirubinkoncentration.

<b>Tabell 3</b> Hantering av biverkningar	
Laboratorievärden	Avbryt behandlingen med ribavirin om:
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl (under > 4 veckor) (barn och ungdomar behandlade med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (under > 4 veckor) (barn och ungdomar behandlade med peginterferon alfa-2b)

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (≥ 65 år)*

Det verkar inte finnas någon signifikant åldersrelaterad effekt på farmakokinetiken för ribavirin. Emellertid, som hos yngre patienter, måste njurfunktionen bestämmas innan man administrerar ribavirin (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrika patienter (barn i åldern 3 år och äldre samt ungdomar)*

Ribavirin kan användas i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se avsnitt 4.4). Val av beredningsform av ribavirin baseras på patientens individuella karakteristika. Säkerhet och effekt av ribavirin som används tillsammans med direktverkande antivirala substanser har inte fastställts hos dessa patienter. Inga data finns tillgängliga.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med ribavirin för ytterligare doseringsrekommendationer vid samtidig administrering.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för ribavirin är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart kreatininclearance hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas att njurfunktionen utvärderas hos alla patienter innan behandlingen med ribavirin påbörjas. Vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/minut) bör administreras alternerande dagliga doser på 200 mg och 400 mg. Vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) och patienter med terminal njursvikt (ESRD) eller på hemodialys bör administreras ribavirin 200 mg/dag. **Tabell 4** visar riktlinjer för dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

<b>Tabell 4</b> Dosjustering för nedsatt njurfunktion hos vuxna patienter	
<b>Kreatininclearance</b>	<b>Daglig dos ribavirin</b>
30 till 50 ml/min	Alternerande dosering, 200 mg och 400 mg varannan dag
Mindre än 30 ml/min	200 mg dagligen
Hemodialys (ESRD)	200 mg dagligen

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen farmakokinetisk interaktion syns mellan ribavirin och leverfunktion (se avsnitt 5.2). För användning hos patienter med dekomenserad cirros se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med ribavirin.

#### Administreringssätt

Ribavirin Teva kapslar ska tas ges peroralt med mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitten 4.4, 4.6 och 5.3). Hos fertila kvinnor får behandling med ribavirin inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart före initieringen av behandlingen.
- Amning.
- Anamnes på allvarlig hjärtsjukdom, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Hemoglobinopatier (t.ex. talassemia, sicklecellanemi).

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Ribavirin Teva avseende kontraindikationer specifika för de produkterna.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Ribavirin ska användas i kombination med andra läkemedel (se avsnitt 5.1).

Se produktresumén för (peg)interferon alfa för rekommendationer avseende övervakning och hantering av de biverkningar som listas nedan innan behandling påbörjas samt andra försiktighetsåtgärder som är förknippade med (peg)interferon alfa.

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med ribavirin och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Allvarliga psykiatriska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc.)
- Tillväxthämning hos barn och ungdomar som kan vara irreversibel hos vissa patienter
- Ökning av tyreoidstimulerande hormon (TSH) hos barn och ungdomar
- Allvarliga ögonförändringar
- Dentala och parodontala tillstånd.

#### Pediatrik population

När beslut fattas att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall.

#### Hemolys

En minskning av hemoglobin-nivåerna till < 10 g/dl observerades hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av barn och ungdomar behandlade 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 symptomen på kronisk hjärtsjukdom eller både och. Ribavirin 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

Yvriga patienter med anamnes på kronisk hjärtinsufficiens, 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 nödvändiggöra att behandlingen avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

### Teratogen risk

Innan behandling med ribavirin inleds måste läkaren grundligt informera både manliga och kvinnliga patienter om den teratogena risken med ribavirin, nödvändigheten av att använda effektiva preventivmedel hela tiden, risken att preventivmetoderna kanske inte fungerar och de möjliga konsekvenserna om en graviditet skulle inträffa under eller efter behandling med ribavirin (se avsnitt 4.6). För information om graviditetstester, se Laboratorietester.

### Akut överkänslighet

Om en akut överkänslighetsreaktion (t.ex. urticaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) uppkommer, ska behandlingen med ribavirin omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

### Leverfunktion

Alla patienter som utvecklar signifikanta avvikelser av leverfunktionen under behandling ska övervakas noggrant. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med ribavirin för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar.

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för ribavirin är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart clearance hos dessa patienter. Därför rekommenderas att njurfunktionen utvärderas hos alla patienter innan behandlingen med ribavirin påbörjas. På grund av betydande ökning av plasmakoncentrationen av ribavirin hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är dosjustering av ribavirin rekommenderad hos vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Hemoglobinkoncentrationer bör övervakas noga under behandling och korrigerande åtgärder vidtas vid behov (se avsnitt 4.2).

### 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 avbrytandet av antiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkommit efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

### Samtidig HCV/HIV-infektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis: Försiktighet ska iaktas hos HIV-positiva patienter infekterade med HCV som får behandling med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) (speciellt didanosin och stavudin) och interferon alfa/ribavirin. Hos HIV-positiva patienter som får en NRTI-behandling ska läkare noggrant övervaka markörer på mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis vid ribavirinbehandling. Se avsnitt 4.5 för ytterligare detaljer.

### *Leverdekomensation hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion med framskriden cirros:*

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART) kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Andra riskfaktorer hos patienter med samtidig infektion, som kan vara förenat med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin. Patienter med samtidig infektion, som erhåller både antiretroviralbehandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med ribavirin för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar. Hos patienter som går mot att utveckla leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

### *Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion:*

Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion och som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och cART 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 majoriteten 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/HIV-infektion finns begränsade data (n = 25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ $\mu$ l. Försiktighet ska därför iakttagas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se motsvarande produktresuméer för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med ribavirin.

#### Laboratorietester

Hematologiska, blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocyter, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionstester, urinsyra) och graviditetstester ska utföras på alla patienter innan behandling påbörjas. Riktlinjer för utgångsvärden som kan betraktas som acceptabla innan behandlingen med ribavirin påbörjas:

Hemoglobin    Vuxna:  $\geq 12$  g/dl (kvinnor),  $\geq 13$  g/dl (män)  
                    Barn och ungdomar:  $\geq 11$  g/dl (flickor),  $\geq 12$  g/dl (pojkar)

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).

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

#### Hjälpämne(n)

##### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mml (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **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-zymer. Utifrån toxicitetsstudier finns det inga tecken på att ribavirin inducerar leverenzym. Därför är risken minimal för P450-enzymbaserade interaktioner.

Ribavirin kan, genom sin hämmande effekt på inosinmonofosfatdehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats med azatioprin. Användandet av pegylerade alfainterferoner och ribavirin samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att administrera ribavirin samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienterna 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.

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.  $AUC_{0-24}$  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 mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar ribavirin mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosider *in vitro*. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t ex didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av ribavirin och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis 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. Samtidig användning 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 ribavirinbehandling (se avsnitt 5.2).

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

#### *Kvinnor*

Ribavirin ska inte användas av kvinnor som är gravida (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.3). Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Ribavirin Teva-behandlingen 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 (se avsnitt 4.4). Om graviditet inträffar under behandling eller inom fyra månader efter behandling, ska patienten upplysas om den signifikanta teratogena risken för fostret med ribavirin (se avsnitt 4.4).

#### *Män och deras kvinnliga partners*

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos partners till män som tar Ribavirin Teva (se avsnitten 4.3, 4.4 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 Teva och sju månader efter behandlingen. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Män vars partners är gravida, ska instrueras att använda kondom för att minimera risken att ribavirin överförs till partnern.

#### Graviditet

Användning av Ribavirin Teva är kontraindicerad under graviditet. Prekliniska studier har visat att ribavirin är teratogent och genotoxiskt (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### Amning

Det är inte känt om ribavirin utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, ska amning 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 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, emellertid kan kombinationen med andra läkemedel ha effekt. Patienter som blir trötta, sömnliga eller förvirrade under behandlingen, ska alltså avrådas från att köra bil och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den mest framträdande säkerhetsfrågan för ribavirin är hemolytisk anemi som inträffar inom de första behandlingsveckorna. Den hemolytiska anemin som förknippas med behandling med ribavirin kan leda till försämring av hjärtfunktion och/eller förvärrande av existerande hjärtsjukdom. En ökning av nivåer av urinsyra och indirekt bilirubin förknippat med hemolys har också observerats hos vissa patienter.

De biverkningar som listas i detta avsnittet härrör främst från kliniska studier och/eller biverkningar från spontanrapporter när ribavirin användes i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se de motsvarande produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med ribavirin för ytterligare biverkningar som rapporterats med dessa produkter.

##### Vuxna

##### Dubbelbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b

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

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

##### Biverkningstabell för vuxna

Biverkningarna som tas upp i **tabell 5** 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 5**. Se även produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och interferon alfa-2b avseende biverkningar som kan bero på monoterapi med interferon. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 5</b> Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att ribavirin börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, sinuit, otitis media, rinit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Nedre luftvägsinfektion
Sällsynta:	Pneumoni*
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, splenopeni
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi*
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopen purpura, trombocytopen purpura
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarcoidos*, reumatoid artrit (debut eller förvärrad)
Ingen känd frekvens:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulit, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga:	Hypotyroidism, hypertyroidism
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalcemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi*
<b>Psykiska störningar</b>	
Mycket vanliga:	Depression, ångest, emotionell labilitet, insomni
Vanliga:	Självordstankar, psykos, aggressivt beteende, förvirring, agitation, ilska, humörförändring, onormalt beteende, nervositet, sömnstörningar, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Självordsförsök, panikattack, hallucination
Sällsynta:	Bipolär sjukdom*
Mycket sällsynta:	Självord*
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord*, maniska tillstånd*, förändrat sinnestillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
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 ischaemi*, encefalopati*, polyneuropati*
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförlamning, mononeuropatier
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	Synrubbing, dimsyn, konjunktivit, ögonirritation, ögonsmärta, onormalt seende, tårkörtelrubbingar, torra ögon
Sällsynta:	Blödningar i retina*, retinopatier (inklusive makulödem)*, ocklusion i retinalartär*, ocklusion i retinalven*, synnervsneurit*, papillödem*, förlust av synskarpa eller synfält*, retinaexudat*
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga:	Vertigo, hörsel försämring/hörselbortfall, tinnitus, öronsmärtor
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga:	Hjärtklappning, takykardi
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt
Sällsynta:	Kardiomyopati*, arytmi*
Mycket sällsynta:	Kärlkramp*
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgiutning*, perikardit*
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, rodnad
Sällsynta:	Vaskulit
Mycket sällsynta:	Perifer ischemi*
<b>Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum</b>	
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*
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
Vanliga:	Ulcerös stomatit, stomatit, munsår, kolit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, gastroesofagal reflux*, glossit, keilit, bukspänning, gingival blödning, gingivit, lös avföring, tandsjukdom, förstoppning, flatulens
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit*
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit*
Ingen känd frekvens:	Tandlossning, tandproblem
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Leverförstoring, gulsot, hyperbilirubinemi*
Mycket sällsynta:	Levertoxicitet (inklusive dödsfall)*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Alopeci, 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 Johnson syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erytema multiforme*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys*, myosit*
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga:	Urineringsbesvär, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt*, njurinsufficiens*
Mycket sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga:	<u>Kvinnor:</u> amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, dysmenorré, bröstsmärtor, äggstocksbesvär, vaginala besvär <u>Män:</u> impotens, prostatit, erektil dysfunktion Sexuell dysfunktion (ospecificerad)*
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, pyrexia, influenzaliknande sjukdom, asteni, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, obehag i bröstet, perifert ödem, obehagskänsla, onormalhetskänsla, törst
Mindre vanliga:	Ansiktsödem
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	Viktminskning
Vanliga:	Blåsljud från tarmtarm

\* Eftersom ribavirin alltid har förskrivits tillsammans med en alfa-interferon-produkt och de uppräknade biverkningarna som återspeglar erfarenheterna efter marknadsföringen inte medelt kvantifiering av frekvensen, är den frekvens som rapporteras ovan hämtad från kliniska prövningar där man använt ribavirin i kombination med interferon alfa-2b (pegyleerat eller icke-pegyleerat).

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

En minskning av hemoglobinkoncentrationen med > 4 g/dl observerades hos 30 % av patienterna behandlade med ribavirin och peginterferon alfa-2b och hos 37 % av patienterna behandlade 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 behandlade 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 allvariga fall av neutropeni hos patienter behandlade med ribavirin 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 behandlades med kombinationsbehandlingen utvecklade mycket få patienter gikt. För inga av dessa patienter krävdes modifiering av behandlingen eller att de avbröt studien.

#### Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion

För patienter med samtidig HCV/HIV-infektion 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 HIV-positiva patienter som erhåller NRTI behandling och tillägg av ribavirin för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

#### *Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV/HIV-infektion*

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion, kunde majoriteten behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas tidigt (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b jämfört med patienter som erhöll ribavirin i kombination med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning i totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm<sup>3</sup> hos 4 % (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under 50 000/mm<sup>3</sup> sågs hos 4 % (8/194) av de patienter som erhöll ribavirin 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 reduktion 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 motsvarande produktresuméer för de antiretrovirala läkemedel som ska 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 andra läkemedel.

#### Pediatrik 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 viktminskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observeras 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 ribavirin observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktminskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentilerna 10 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 pyrexia (80 %), huvudvärk (62 %), neutropeni (33 %), trötthet (30 %) anorexi (29 %) och erytem vid injektionsstället (29 %). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkning (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7 % (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1 %), smärta i extremitet (1 %), huvudvärk (1 %), neutropeni (1 %) och pyrexia (4 %). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8 %), aggression (3 %), ilska (2 %), depression/sänkt sinnestämning (4 %) och hypotyroidism (3 %) samt att 5 försökspersoner fick levotyroxinbehandling för hypotyroidism/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 ungdomspopulationer som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro 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 behandlingen. 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). Dugo (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 ribavirin 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 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, pyrexia, 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.

#### Biverkningstabell för pediatrik population

De biverkningar som listas i **tabell 6** grundar sig på erfarenhet från de två multicenterstudierna 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 6</b> Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med ribavirin i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	

Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, nasofaryngit, streptokockfaryngit, otitis media, sinuit, tandabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrina systemet</b>	
Mycket vanliga:	Hypotyroidism
Vanliga:	Hypertyroidism, virilism
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Anorexi, ökad aptit, minskad aptit
Vanliga:	Hypertriglyceridemi, hyperurikemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Mycket vanliga:	Depression, insomni, emotionell labilitet
Vanliga:	Självmodstankar, aggressivt beteende, förvirring, emotionell labilitet, beteendrubningar, agitation, sömngång, ångest, förändrad sinnestämning, rastlöshet, nervositet, sömnrubningar, onormalt drömmande, apati
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, sänkt stämningsläge, emotionell rubbning, rädsla, mardrömmar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Hyperreflexi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, koncentrationssvårigheter, somnolens, störd uppmärksamhet, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, synrubbingar, tårkörtelrubbingar
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga:	Vertigo
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga:	Takykardi, palpitationer
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	Pallor, rodnad
Mindre vanliga:	Hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödning, hosta, nästäppa, näsirritation, rinorré, nysningar, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär
<b>Magtarmkanalen</b>	
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
<b>Lever och gallvägar</b>	

Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatomegali
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Alopeci, utslag
Vanliga:	Pruritus, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, eksem, hyperhidros, akne, hudbesvär, nagelbesvär, hudmissfärgning, torr hud, erytem, blåmärken
Mindre vanliga:	Pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudexfoliation
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Smärta i extremitet, ryggsmärta, muskelkontraktur
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens, proteinuri
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga:	Flickor: amenorré, menorragi, menstruationsförändringar, vaginala besvär Pojkar: testikelsmärta
Mindre vanliga:	Flickor: dysmenorré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, pyrexia, influensaliknande sjukdom, asteni, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Bröstmärta, ödem, smärta, köldkänsla
Mindre vanliga:	Bröstkorgsbesvär, artikelsmärta
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxtstighet (längd- och/eller viktminskning relaterat till ålder)
Vanliga:	Ökat tyreoidstimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Vanliga:	Hudlaceration
Mindre vanliga:	Kontusion

De flesta ändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med ribavirin och 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](#).

#### 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, virushämmande medel mot HCV-infektioner, ATC-kod: J05A P01.

### Verkningsmekanism

Ribavirin är en syntetisk nukleosidanalogue som har uppvisat aktivitet *in vitro* mot vissa RNA och DNA-virus. Mekanismen genom vilken ribavirin i kombination med andra läkemedel utövar sina effekter på HCV är okänd. 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

*Ribavirin i kombination med direktverkande antivirala substanser (DAA):*

Se produktresumén för motsvarande DAA för en fullständig beskrivning av den kliniska datan för en sådan kombination.

I denna produktresumé är endast användningen av ribavirin från den ursprungliga utvecklingen med (peg)interferon alfa-2b beskriven i detalj.

*Dubbelbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b:*

Användningen av ribavirin i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b utvärderades i ett antal kliniska studier. Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 30 IU/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 interferon i tidigare obehandlade patienter, två med ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 och I95-143) och en med ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/198-580). 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 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 av recidiv. Detta visade sig gälla alla HCV genotyper, i synnerhet genotyp 1 där frekvensen relaps var minskad med 30 % jämfört med interferon alfa-2b monoterapi.

I den kliniska studien C/198-580 behandlades 1 530 tidigare obehandlade patienter i ett år med en av följande kombinationsbehandlingar:

Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) (n = 511).

Ribavirin (1 000/1 200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka i en månad följt av 0,5 µg/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 av ribavirin och peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) signifikant mer effektiv än kombinationen med 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 emellertid också vara beroende av ribavirindosen 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  $\leq 10,6$  mg/kg (**tabell 7**), medan behandlingssvaret hos de patienter som fick ribavirin  $> 13,2$  mg/kg var ännu högre.

HCV-genotyp	Ribavirindos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Alla genotyper</b>	<b>Alla</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
<b>Genotyp 1</b>	<b>Alla</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 $1 \leq 600\ 000$ IE/ml	Alla	73 %	51 %	45 %
	$\leq 10,6$	74 %	25 %	33 %
	$> 10,6$	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 $1 > 600\ 000$ IE/ml	Alla	30 %	27 %	29 %
	$\leq 10,6$	27 %	25 %	17 %
	$> 10,6$	37 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>Alla</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	$\leq 10,6$	79 %	77 %	50 %
	$> 10,6$	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5  $\mu$ g/kg)

P0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 till 0,5  $\mu$ g/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 8**). Tjugofyra % hade överbryggande fibros eller cirros (Knodell 3/4).

	Ribavirin 800-1 400 mg/dag plus peginterferon alfa-2b 1,5 $\mu$ g/kg en gång i veckan		
	Svar vid avslutad behandling	Bestående virologiskt svar	Relaps
<b>Alla patienter</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
	$\leq 600\ 000$ IE/ml	<b>95 % (19/20)</b>	<b>5 % (1/20)</b>
$> 600\ 000$ IE/ml	<b>100 % (22/22)</b>	<b>91 % (20/22)</b>	<b>9 % (2/22)</b>
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
	$\leq 600\ 000$ IE/ml	<b>93 % (92/99)</b>	<b>86 % (85/99)</b>
	$> 600\ 000$ IE/ml	<b>93 % (77/83)</b>	<b>70 % (58/83)</b>

\*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 viktanpassad 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 (11/11) 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 9).

**Tabell 9** 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 alfa2a 180 µg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
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	8 (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<sub>10</sub> reduktion från baseline) var ett kriterium för att avbryta behandlingen.

I alla tre behandlingsgrupperna var det bestående virologiska svaret likartat. Hos patienter av afroamerikansk 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)/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 relapser 24 %.

#### *Förutsägbarhet för bestående virologiskt svar – 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 10).

<b>Tabell 10</b> Förutsägbart värde för virologiskt svar under behandling med peginterferon alfa-2b 15 µg/kg/ribavirin 800-1 400 mg som kombinationsbehandling						
	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlingsvecka	Inget bestående svar	Förutsägbart värde	Svar behandlingsvecka	Bestående svar	Förutsägbart värde
<b>Genotyp 1*</b>						
<b>Vecka 4*** (n= 950)</b>						
HCV-RNA-negativt	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>94 %</b> (116/123)
HCV-RNA-negativt eller ≥ 1 logs, minskning i virusmängd	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Vecka 12*** (n= 915)</b>						
HCV-RNA-negativt	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RNA--negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	206	205	N/A†	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotyp 2, 3**</b>						
<b>Vecka 12 (n=215)</b>						
HCV-RNA-negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	2		<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*Genotyp 1 får 48 veckors behandling

\*\*Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

\*\*\*De visade resultaten kommer från 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 vecka 12 är positivt och har sjunkit < 2 log<sub>10</sub> från baseline ska patienterna avbryta behandlingen. Om HCV-RNA vecka 2 är positivt och har sjunkit ≥ 2 log<sub>10</sub> från baseline, ska HCV-RNA bestämmas igen vecka 24 och om det då är positivt ska patienterna avbryta behandlingen.

#### Patienter med samtidig HCV/HIV-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **tabell 11**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad, multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig HIV-infektion.

Patienterna randomiserades till antingen ribavirin (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (15 µg/kg/vecka) eller ribavirin (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger i veckan) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig HIV-infektion. 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 MIE 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 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

<b>Tabell 11</b> Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka)	Ribavirin (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p värde <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1 200 mg/dag) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 <sup>c</sup> µg/vecka)	Ribavirin (800-1 200 mg/dag) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/42)	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)	17 % (7/41)	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: Ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1000 mg för patienter 60-75 kg, och 1200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Histologiskt behandlingssvar

Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöills 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 de som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för de som inte svarade. Beträffande aktivitet uppvisade ungefär en tredjedel av patienterna med bestående behandlingssvar förbättring och ingen uppvisade försämring. 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-intervenerande studie fick 2 293 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 subkutant, en gång i veckan, i kombination med en vikthanpassad 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 12**).

<b>Tabell 12</b> Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt	
	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA Vecka 12 och bestående virologiskt svar vid förnyad

	behandling				Hela populationen*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfpha/ribavirin		
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% konfidensintervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99% 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 (497/2 299) 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, 61,5	51,7 (243/645) 52,8, 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,6 (64/222) 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 (106/173) 51,7, 70,8
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/446)	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) 19,7, 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)	51,6 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1,846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR fibros score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

#### *Förnyad behandling av patienter med recidiv med ribavirin och interferon alfa-2b kombinationsbehandling*

Två studier undersökte användningen av kombinationsbehandlingen med ribavirin + interferon alfa-2b hos patienter med recidiv (C95-144 och I95-143), 345 patienter med kronisk hepatit som reciderat 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 gällande 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-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) respektive pegylet 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 kvarstående svar över 5 år är 97 % (95 % CI: 95-99 %) för patienter som fick icke-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) och 99 % (95 % CI: 98-100 %) för patienter som fick pegylet interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin).

Kvarstående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylet och icke-pegylet, med eller utan ribavirin) resulterar 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).

#### Pediatrik population

##### Klinisk effekt och säkerhet

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 pegylet interferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> 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 13**.

	<b>24 veckor</b>	<b>48 veckor</b>
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	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 använde ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med ribavirin 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 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 multicenterstudierna var det bestående virologiska svaret hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i de två multicenterstudierna för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för svåra 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 14**.

	<b>Ribavirin 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger i veckan</b>
Response totalt <sup>a</sup> (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

#### Effektdata från långtidsuppföljning

##### *Ribavirin 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 terapiv svar. Syftet med studien



var att årligen utvärdera varaktigheten av 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. 85 % (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86 % (54/63) av de med ett bestående virologiskt svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående virologiskt svar fick återfall under 5-årsuppföljningen.

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

En fem år lång uppföljande 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 24 veckor efter 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 och 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-pegylert 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. Detta utesluter emellertid inte att leverkomplikationer (inklusive levercirros) kan förekomma hos patienter med cirros.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

I en singeldos, crossover-studie av ribavirin hos friska vuxna försökspersoner konstaterades att formuleringarna kapsel och oral lösning, var bioekvivalenta.

### 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.

### Distribution

Ribavirintransport i icke-plasma kompartment har studerats mest omfattande i röda blodkroppar och har påvisats ske främst via en  $e_s$ -typ ekvibrativ 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 triazolkarboxylsyra-metabolit. Både ribavirin och dess triazolkarboxamid- och triazolkarboxylsyra-metaboliter 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  $AUC_{12\text{timmar}}$ . Efter peroral dosering med 600 mg två gånger dagligen, uppnåddes "steady state" efter ungefär fyra veckor, med genomsnittliga plasmakoncentrationer på ungefär 2200 ng/ml. Efter avslutad dosering var halveringstiden ungefär 298 timmar, vilket troligen avspeglar långsam eliminering från icke-plasma kompartment.

#### *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  $AUC_{\text{tf}}$  och  $C_{\text{max}}$  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 relevansen 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*

Baserat på publicerade data så var farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin förändrade (ökad  $AUC_{\text{tf}}$  och  $C_{\text{max}}$ ) hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Medelvärde för  $AUC_{\text{tf}}$  var tre gånger högre hos personer med kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min jämfört med hos kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min var  $AUC_{\text{tf}}$  dubbel så högt jämfört med hos kontrollpersoner. Detta förefaller bero på en minskning av renalt clearance hos dessa patienter. Ribavirinkoncentrationerna är i stort sett oförändrade av hemodialys.

#### *Leverfunktion*

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

#### *Äldre patienter ( $\geq 65$ 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 glest tagna prover av serumkoncentrationer från 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 med 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.

#### Geriatrisk 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{vecka}$  peginterferon alfa-2b, anpassad efter kroppsyta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringskvoten under doseringsintervallen vara 58 % (90 % KI:141-177 %) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ . 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 och interferon alfa-2b till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 15**. Farmakokinetiken för ribavirin och interferon alfa-2b (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 439 (25)
AUC*	29 774 (26)	622 718 (26)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (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, känen, extremiteterna, skelettet och magtarmkanalen observerades. 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, hjärnsjukkyxlängd och benlängd. I slutet av återhämtningsperioden 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 jämförda 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 en i stort sett fullständig återhämtning från ribavirin-inducerad testikulär toxicitet inom en eller två spermatogenescykler (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har visat att ribavirin utövar viss 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 ensamt. 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 ensamt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Kalciumvätefosfat  
Kroskaramellosnatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje

Titandioxid (E171)  
Gelatin

#### Kapseltryck

Shellack  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ribavirin Teva kapslar är förpackade i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyeten (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC)-aluminium.

Förpackningar med 84, 112, 140 och 168 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/509/001	84 hårda kapslar
EU/1/09/509/002	112 hårda kapslar
EU/1/09/509/003	140 hårda kapslar
EU/1/09/509/004	168 hårda kapslar

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 31 mars 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 16 januari 2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<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 tillverkningsats

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13, 4042 Debrecen  
Ungern

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

Teva Pharma SLU  
C/C, n° 4  
Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

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

- **Risikhanteringsplan**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong 84, 112, 140, 168 hårda kapslar

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ribavirin Teva 200 mg hårda kapslar  
ribavirin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 200 mg ribavirin

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral 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**

**UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/509/001	84 hårda kapslar
EU/1/09/509/002	112 hårda kapslar
EU/1/09/509/003	140 hårda kapslar
EU/1/09/509/004	168 hårda kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ribavirin Teva 200 mg hårda kapslar

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Inre förpackning (blister folie)

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ribavirin Teva 200 mg kapslar  
ribavirin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## Bipacksedel: Information till användaren

### Ribavirin Teva 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, 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, 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 Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ribavirin Teva
3. Hur du använder Ribavirin Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ribavirin Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Ribavirin Teva är och vad det används för

Ribavirin Teva innehåller den aktiva substansen ribavirin. Detta läkemedel hindrar förökningen av hepatit C virus. Ribavirin Teva ska inte användas ensamt.

Beroende på vilken genotyp av hepatit C-virus du har kan läkaren välja att behandla dig med en kombination av detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel. Beroende på om du tidigare behandlats eller inte behandlats för kronisk hepatit C-infektion kan det finnas ytterligare behandlingsrestriktioner. Läkaren kommer att rekommendera den bästa behandlingen.

Kombinationen av Ribavirin Teva och andra läkemedel används vid behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C (HCV).

Ribavirin Teva kan användas hos barn (i åldern 3 år och äldre) och ungdomar som inte har behandlats tidigare och som inte har någon leversjukdom.

För pediatrika patienter (barn och ungdomar) som väger mindre än 47 kg finns ribavirin i form av en oral lösning.

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

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder Ribavirin Teva

##### Ta inte Ribavirin Teva

Ta inte Ribavirin Teva om något av följande gäller dig eller det barn som du har ansvar för.

Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ribavirin Teva om du:

- är **allergisk** mot ribavirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **gravid** eller **planerar att bli gravid** (se avsnittet "Graviditet och amning")
- **ammar**
- har haft ett allvarligt **hjärtproblem** under de senaste sex månaderna

- har någon **blodsjukdom**, såsom anemi (lågt antal röda blodkroppar), talassemi eller sicklecellanemi.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Ta inte” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med detta läkemedel.

### Varningar och försiktighet

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med ribavirin och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Psykiska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc). Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill översvära att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende
- Allvarliga ögonförändringar
- Tand- och tandköttbesvär: Tand- och tandköttbesvär har rapporterats hos patienter som får ribavirin i kombination med (peg)interferon alfa-2b. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du får denna reaktion ska du skölja munnen noggrant efteråt
- Oförmåga att uppnå full längd som vuxen kan förekomma hos vissa barn och ungdomar
- Ökning av hormon som påverkar sköldkörteln (TSH) hos barn och ungdomar

### Barn och ungdomar

Om du ansvarar för ett barn och läkaren beslutar att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara bestående hos vissa patienter.

Dessutom har följande händelser inträffat hos patienter som tagit Ribavirin Teva:

Hemolys: Ribavirin Teva kan orsaka en nedbrytning av röda blodkroppar som leder till blodbrist vilket kan försämra din hjärtfunktion eller förvärra symtom på hjärtsjukdom.

Pancytopeni: Ribavirin Teva kan orsaka en minskning av mängden blodplättar, samt röda och vita blodkroppar vid användning i kombination med peginterferon.

**Standardblodprover** kommer att tas för att kontrollera blod, njur- och leverfunktion.

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

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

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

- är kvinna i **barnafödande** ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- är **man** och din kvinnliga partner är i barnafödande ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- tidigare haft ett **hjärttillstånd** eller har en **hjärtsjukdom**.
- har något annat **leverbesvär** utöver hepatit C-infektion
- har **njurproblem**.
- har **HIV** (humant immunbristvirus) eller någon gång haft problem med immunförsvaret.

Läs bipacksedeln för (peg)interferon alfa för mer detaljerad information om dessa säkerhetsfrågor.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Varningar och försiktighet” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Ribavirin Teva innan du påbörjar kombinationsbehandlingen.

### Användning för barn och ungdomar

Om barnet väger mindre än 47 kg eller inte kan svälja finns Ribavirin Teva i form av en oral lösning.

### Andra läkemedel och Ribavirin Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- azatioprin, ett läkemedel som dämpar ditt immunförsvar, som i kombination med ribavirin kan öka risken att utveckla allvarliga blodrubbingar
- anti-humant immunbristvirus (HIV)-läkemedel-[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) och/eller kombinerad antiretroviral behandling (cART)]
  - o Att ta detta läkemedel 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).
  - o Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om detta läkemedel 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 Teva behöver ändras. Därutöver kan patienter som henhandlas med **zidovudin** och **ribavirin** i kombination med **alfainterferon** riskera att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin och ribavirin i kombination med **alfainterferon**.
  - o På grund av risken för mjölksyraacidosis (ansamling av mjölksyra i kroppen) och bukspottkörtelinflammation, rekommenderas inte användning av **ribavirin och didanosin** och användning av **ribavirin och stavudin** ska undvikas.
  - o För patienter som är samtidigt infekterad med HCV/HIV, får cART och har långt framskriden leversjukdom finns risken att leverfunktionen försämras. Tillägg av behandling med ett alfainterferon ensamt eller i kombination med ribavirin kan öka den risken i denna patientgrupp.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Andra läkemedel” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Ribavirin Teva innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

### Graviditet och amning

Om du är gravid ska du inte använda detta läkemedel. Detta läkemedel kan vara mycket skadligt för din ofödda baby (föret).

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

- Flicka eller **kvinn**a 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 eller din kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar detta läkemedel och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare (se avsnittet ”Ta inte Ribavirin Teva”).



Om du är kvinna och **ammar** ska du inte använda detta läkemedel. Avbryt amningen innan du börjar ta detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Andra läkemedel som används i kombination med Ribavirin Teva 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, sömning eller är förvirrad av denna behandling.

### **Ribavirin Teva innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mml (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Ribavirin Teva**

### Generell information om hur du tar detta läkemedel:

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens 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 detta läkemedel baserat på hur mycket du eller det barn som du har ansvar för väger.

### **Vuxna**

Den rekommenderade dosen av Ribavirin Teva och behandlingens varaktighet beror på patientens vikt och på de läkemedel som används i kombination.

### **Användning för barn och ungdomar**

Dosering till barn äldre än 3 år och ungdomar beror på hur mycket personen väger och på de läkemedel som används i kombination. Den rekommenderade dosen av Ribavirin Teva som används i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2 visas i tabellen nedan.

Ribavirin Teva-dosen baseras på kroppsvikt vid kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn äldre än 3 år och ungdomar		
Om barnet/ungdomen väger (kg)	Vanlig daglig Ribavirin Teva-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		Se vuxendos

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 ribavirin som oral lösning.

**Påminnelse:** Detta läkemedel ska endast användas i kombination med andra läkemedel för behandling av hepatit C virusinfektion. För fullständig information, läs avsnittet ”Hur du tar” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Ribavirin Teva.

### **Om du har tagit för stor mängd av Ribavirin Teva**

Berätta för läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

### Om du har glömt att ta Ribavirin Teva

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 avsnittet ”Eventuella biverkningar” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Ribavirin Teva.

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

**Meddela omedelbart din läkare** om någon av följande biverkningar uppstår vid kombinationsbehandling med Ribavirin Teva och andra läkemedel:

- 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, 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 urinering
- 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

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med detta läkemedel och en alfainterferon-produkt **hos vuxna**:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar (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, humörsvängningar, depression eller irritabilitet, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova
- hosta, munroset, inflammation i svalget (halsont)
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, illamående, frossa, virusinfektion, kräkningar, svaghet
- nedsett aptit, viktminskning, buksmärta
- torr hud, irritation, håravfall, klåda, muskelsmärta, muskelsmärta, smärta i leder och muskler, utslag

*Vanliga rapporterade biverkningar (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, sömnlighet, 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 bröstkorgen, 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, förstora 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 (inflammerad, 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 i leder, darrande händer, psoriasis, svullna händer och anklar, känslighet för solljus, upphöjda hudutslag, hudrodnad eller hudbesvär, ansiktssvullnad, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), spända muskler, tumör (ospecificerad), ostadig gång, vätskebrist

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):*

- att höra och se bilder som inte finns
- hjärtattack, panikattack
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet
- bukspottkörtelinflammation, bensmärta, diabetes mellitus
- muskelsvaghet

*Sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):*

- kramper
- lunginflammation
- 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 sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):*

- självmord

*Ingen känd biverkningsfrekvens (förekommer hos ett okänt antal användare):*

- tankar på att hota andra till livet
- mani (överdriven eller ogrundad entusiasm)
- perikardit (inflammation i hjärtsäcken), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat)

### **Biverkningar hos barn och ungdomar**

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med detta läkemedel och en interferon alfa-2b-produkt hos barn och ungdomar:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar (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 viktminskning, minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt), smärta på höger sida av revbenen, inflammation i svalget (halsont), frossa, buksmärta, kräkningar
- torr hud, håravfall, irritation, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag

*Vanliga rapporterade biverkningar (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, gå 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, smakförändring, röstförändringar, 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, öm tunga, 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, sängvätning, förstoppning, problem med magen eller ändtarmen, inkontinens, ökad aptit, inflammation i mag- eller tarmslemhinnan, orolig mage, lös avföring
- urineringsproblem, urinvägsinfektion
- svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem från slidan, inflammation i slidan, smärta i testiklarna, utveckling av manliga kroppskaraktär
- 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, smärta i extremiteterna, nagelbesvär, domningar eller stickande känsla, blek hud, utslag med upphöjda fläckvisa förändringar, darriga händer, hudrodnad eller hudbesvär, missfärgning av huden, hud känslig för solljus, hudsår, svullnad på grund av ansamling av vatten, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), darrningar, tumör (ospecificerad)

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar (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, väsende/pipande andning
- lågt blodtryck
- förstörd lever
- smärftfulla 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 skada sig själv har även rapporterats hos vuxna, barn och ungdomar.

Detta läkemedel 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 detta läkemedel 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 näthinneårfaren, inflammation av synnerven, svullnad av ögat och bomullsexudat (vita fläckar på näthinnan)
- förstorad buk, halsbränna, besvär med tarmrörelser eller smärtsamma tarmrörelser
- akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), blåmärken, intensiv smärta i en extremitet, benet eller låret, förlorad rörelsevidd, stelhet, nekroidos (en sjukdom som karaktäriseras av ihållande feber, viktnedgång, ledsmärta och -svullnad, hudskador och svullna körtlar)

Detta läkemedel i kombination med peginterferon alfa-2b eller 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 vårdnadshavare ska ringa din läkare omedelbart om du får något av dessa biverkningar.**

Om du är vuxen och är infekterad med både HCV/HIV och får anti-HIV behandling, kan tillägg av detta läkemedel och peginterferon alfa öka risken för försämrad leverfunktion kombinerad antiretroviral behandling (cART) och öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda blodkroppar, som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodkroppar som koagulerar och som kallas trombocyter) (NRTI).

Hos patienter med samtidig HCV- och HIV-infektion som får cART, har följande övriga biverkningar förekommit med kombinationen ribavirin och peginterferon alfa-2b (inte listade ovan som biverkningar hos vuxna)

- minskad aptit
- ryggsmärta
- minskning i antal CD4-lymfocyter
- störd ämnesomsättning av fett
- gulsot
- smärta i extremiteter
- infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk)
- onormala laboratorievärden för blodet

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även 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 Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av kapslarna.

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är ribavirin 200 mg.

Övriga innehållsämnen är kalciumvätefosfat, kroskarmellosematrium, povidon, magnesiumstearat.

Kapselhöljet innehåller titandioxid (E171) och gelatin. Kapseltrycket innehåller shellack, titandioxid (E171) och indigokarmin

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ribavirin Teva är en vit, ogenomskinlig hard kapsel med tryck i blått bläck.

Ribavirin Teva finns tillgänglig i förpackningar med 84, 112, 140 och 168 kapslar som ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Din läkare kommer att rekommendera den förpackningsstorlek som är bäst för dig.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

### Tillverkare

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Ungern

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

Teva Pharma SLU

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S.  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tel: +34 912873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tel: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning