

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ribavirin Mylan 200 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg рибавирин (ribavirin).

Помощно вещество с известно действие: всяка твърда капсула съдържа 15 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък с помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Бяло, непрозрачно тяло с отпечатано в зелено означение „riba/200“ и бяло непрозрачно капаче с отпечатано в зелено означение „riba/200“.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ribavirin Mylan е предназначен за лечение на хроничен хепатит С и трябва да се използва само като част от комбинирана схема с интерферон алфа-2b (при възрастни, деца на възраст на и над 3 години и юноши). Рибавирин не трябва да се използва като монотерапия.

Няма данни за безопасността и ефикасността при употреба на рибавирин с други форми на интерферон (т.е. различни от алфа-2b).

Моля, направете също справка за Кратката характеристика на продукта (КХП) на интерферон алфа-2b за информация за предписване на точно този продукт.

#### Нелекувани пациенти

*Възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни):* Ribavirin Mylan е показан в комбинация с интерферон алфа-2b за лечение на възрастни пациенти с всички типове хроничен хепатит С, с изключение на генотип 1, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, с повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и които са позитивни за серумна HCV-RНК (вж. точка 4.4).

*Педиатрични пациенти (Деца на възраст 3 и повече години и юноши):* Ribavirin Mylan е показан в комбинация с интерферон алфа-2b за лечение на деца на и над 3-годишна възраст и юноши с всички видове хроничен хепатит С, с изключение на генотип 1, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са позитивни за серумен HCV-RНК. При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че комбинираното лечение е довело до изоставане в растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

#### Пациенти с предшестващо неуспешно лечение

*Възрастни пациенти:* Ribavirin Mylan е показан в комбинация с интерферон алфа-2b, за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които преди това са отговорили (с

нормализиране на АЛАТ в края на лечението) на монотерапия с интерферон алфа, но при които е установен рецидив (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен вирусен хепатит С.

Ribavarin Mylan трябва да бъде използван в комбинация с интерферон алфа-2b.

Моля, направете също справка с Кратката характеристика на продукта (КХП) на интерферон алфа-2b за информация при предписване на този продукт

##### Дозировка

Ribavirin Mylan се дозира въз основа на телесното тегло на пациента (Таблица 1). Рибавирин капсули трябва да се приемат перорално всеки ден в два отделни приема (сутрин и вечер) с храна.

Възрастни пациенти: Ribavirin Mylan трябва да се прилагат в комбинация с интерферон алфа-2b (3 милиона международни единици (MIU) три пъти седмично).

Схемата на лечение трябва да се подбере в зависимост от очакваните ефикасност и безопасност при всеки конкретен пациент (вж. точка 5.1).

| Таблица 1 Дозирание на Ribavirin Mylan в зависимост от телесното тегло |                             |                        |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Телесно тегло (kg)                                                     | Дневна доза Ribavirin Mylan | Брой капсули от 200 mg |
| <65                                                                    | 800 mg                      | 4 <sup>a</sup>         |
| 65 – 80                                                                | 1 000 mg                    | 5 <sup>b</sup>         |
| 81 - 105                                                               | 1 200 mg                    | 6 <sup>c</sup>         |
| >105                                                                   | 1 400 mg                    | 7 <sup>d</sup>         |

a: 2 сутрин и 2 вечер

b: 2 сутрин и 3 вечер

c: 3 сутрин и 3 вечер

d: 3 сутрин и 4 вечер

##### Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания се препоръчва лечението да продължи поне 6 месеца. При пациентите, при които в хода на едногодишни проучвания на шестия месец не е бил постигнат вирусологичен отговор (HCV-RНК под долна граница на откриване), вероятността за постигане на траен вирусологичен отговор (HCV-RНК под долна граница на откриване на шестия месец след края на лечението) е била малка.

##### Продължителност на лечението-Нелекувани пациенти:

- Генотипи, различни от генотип 1: Решението за продължаване на лечението до 1 година при пациенти, които са негативни за HCV-RНК на шестия месец от началото на лечението, трябва да се взема въз основа на други прогностични фактори (напр. възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

*Продължителност на лечението – повторно започване на лечение*

- Генотип 1: Лечението трябва да продължи допълнително за период от 6 месеца (общ период от 1 година), при пациенти, които са негативни за HCV-RNA след 6 месеца лечение.
- Генотипи, различни от генотип 1: Решението за продължаване на лечението до 1 година при пациенти, които са негативни за HCV-RНК на шестия месец от началото на лечението, трябва да се вземе въз основа на други прогностични фактори (напр. възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

#### Педиатрична популация:

Забележка: за пациенти с тегло <47 kg или такива, които не могат да поглъщат капсулите, има наличен рибавирин перорален разтвор и трябва да се използва, ако е уместно.

Дозировката при пациенти-деца и юноши-се определя на база телестна маса за Ribavirin Mylan и на база телестна повърхност за интерферон алфа-2b.

#### Доза за приложение при комбинирано лечение с интерферон алфа-2b при педиатрични пациенти:

В клинични проучвания на тази група пациенти са използвани рибавирин и интерферон алфа-2b, в дози съответно 15 mg/kg/дневно и 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 три пъти седмично (Таблица 2)

| Таблица 2 Дозиране на Ribavirin Mylan в зависимост от телесното тегло, когато се използва в комбинация с интерферон алфа-2b при деца и юноши |                                                     |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|
| Телесно тегло (kg)                                                                                                                           | Всекидневна доза Рибавирин                          | Брой капсули от 200 mg |
| 47 - 49                                                                                                                                      | 600 mg                                              | 3 капсули <sup>a</sup> |
| 50 - 65                                                                                                                                      | 800 mg                                              | 4 капсули <sup>b</sup> |
| >65                                                                                                                                          | Вж. таблицата за дозиране при възрастни (Таблица 1) |                        |

<sup>a</sup>1 сутрин и 2 вечер

<sup>b</sup>2 сутрин и 2 вечер

#### Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 2 или 3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

#### Корекция на дозата за всички пациенти

Ако по време на лечението с Ribavirin Mylan и интерферон алфа-2b се развият сериозни нежелани реакции или отклонения в лабораторните показатели, дозата на всеки продукт трябва да се коригира до отзвучаване на нежеланите реакции. В хода на клиничните проучвания са разработени препоръки за корекция на дозата (вж. Препоръки за корекция на дозата, Таблица 3). Понякога комплайнсът може да бъде от голямо значение за резултата от лечението, дозата трябва да бъде максимално близка до препоръчаната стандартна доза. Не може да се изключи потенциален негативен ефект на понижаването на дозата на рибавирин върху ефикасността.

| Таблица 3 Препоръки за корекция на дозата за комбинирано лечение на база лабораторни Показатели                                        |                                                                                                                    |                                                                                     |                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лабораторни показатели                                                                                                                 | Намалете само дневната доза на Ribavirin Mylan (вж. забележка 1) ако:                                              | Намалете само дозата интерферон алфа-2b (вж. забележка 2), ако:                     | Прекратете комбинираното лечение, когато се съобщават стойностите по-долу **               |
| Хемоглобин                                                                                                                             | <10 g/dl                                                                                                           | -                                                                                   | <8,5 g/dl                                                                                  |
| Възрастни: Хемоглобин при: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване<br>Педиатрични пациенти: не е приложимо (вж. точка 4.4) | ≥ Понижение на хемоглобина с 2 g/dl през който и да е 4-седмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата) |                                                                                     | <12 g/dl след 4-седмичен период на коригираща доза                                         |
| Левкоцити                                                                                                                              | -                                                                                                                  | <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l                                                           | <4,0 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                  |
| Неутрофилни гранулоцити                                                                                                                | -                                                                                                                  | <0,75 x 10 <sup>9</sup> /l                                                          | <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l                                                                  |
| Тромбоцити                                                                                                                             | -                                                                                                                  | Възрастни <50 x 10 <sup>9</sup> /l<br>Педиатрични пациенти <70 x 10 <sup>9</sup> /l | Възрастни <25 x 10 <sup>9</sup> /l<br>Педиатрични пациенти <50 x 10 <sup>9</sup> /l        |
| Билирубин – директен                                                                                                                   | -                                                                                                                  | -                                                                                   | 2,5 x ГГН**                                                                                |
| Билирубин – индиректен                                                                                                                 | >5 mg/dl                                                                                                           | -                                                                                   | Възрастни >4 mg/dl<br>Педиатрични пациенти >5 mg/dl (за >4 седмици)                        |
| Креатинин в серума                                                                                                                     | -                                                                                                                  | -                                                                                   | > 2,0 mg/dl                                                                                |
| Креатининов клирънс                                                                                                                    | -                                                                                                                  | -                                                                                   | Прекратяване на приема на Ribavirin Mylan при стойности на креатининов клирънс < 50 ml/min |
| Аланин аминотрансфераза (АЛАТ)<br>или<br>Аспартат аминотрансфераза (АСАТ)                                                              | -                                                                                                                  | -                                                                                   | 2 x изходната стойност и >10 x ГГН*<br>или<br>2 x изходната стойност и >10 x ГГН*          |

Горна граница на нормата

\*\* Направете справка с КХП на интерферон алфа-2b за корекция на дозата и прекъсване на лечението

Забележка 1: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на Ribavirin Mylan е с 200 mg/ден (с изключение на пациенти, които получават 1 400 mg, при които намалението на дозата е с 400 mg/ден). Ако е необходимо, 2-то намаление на дозата на Ribavirin Mylan е с още 200 mg/ден. Пациентите, при които дозата на Ribavirin Mylan е намалена на 600 mg дневно, приемат една капсула от 200 mg сутрин и две

капсули от 200 mg вечер. При деца и юноши, лекувани с Ribavirin Mylan плюс интерферон алфа-2b, намалете дозата на Ribavirin Mylan до 7,5 mg/kg/ден.

Забележка 2: При възрастни пациенти, деца и юноши, лекувани с Ribavirin Mylan плюс интерферон алфа-2b, намалете дозата на интерферон алфа-2b наполовина.

### Специални популации

*Приложение при бъбречно увреждане:* При пациенти с бъбречна недостатъчност фармакокинетиката на рибавирин е променена поради намалението на общия телесен клирънс (вж. точка 5.2). Поради тази причина се препоръчва при всички пациенти бъбречната функция да се оцени преди започване на лечението с Ribavirin Mylan. Пациенти с креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/минута не трябва да бъдат лекувани с Ribavirin Mylan (вж. точка 4.3). Пациенти с увредена бъбречна функция следва да бъдат внимателно проследявани във връзка с риска от развитие на анемия. При повишаване на стойността на серумния креатинин  $> 2$  mg/dl (Таблица 3), лечението с Ribavirin Mylan и интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

*Приложение при чернодробно увреждане:* Чернодробната недостатъчност не води до промени във фармакокинетиката на рибавирин (вж. точка 5.2). Следователно при лечение на пациенти с чернодробна недостатъчност не е необходима корекция на дозата на Ribavirin Mylan. Приложението на рибавирин е противопоказано при пациенти с увреждане на черния дроб в тежка степен или декомпенсаторна цироза (вж. точка 4.3).

*Приложение при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години):* Изглежда, че фармакокинетиката на рибавирин не се променя значимо с възрастта. Все пак при тези пациенти, както и при по-млади, преди започване на лечението с Ribavirin Mylan трябва да се оцени бъбречната функция (вж. точка 5.2).

*Педиатрична популация (пациенти на възраст над 18 години):* При деца на възраст над 3 години и юноши Ribavirin Mylan може да се прилага в комбинация с интерферон алфа-2b. Изборът на лекарствената форма зависи от индивидуалните особености на пациента (вж. точка 4.1). Няма данни за безопасността и ефективността на Ribavirin Mylan в комбинация с пегилиран или други форми на интерферон (т.е. различни от алфа-2b) при тези пациенти.

*Пациенти с HCV/HIV коинфекция:* При пациенти, приемащи NRTI лечение едновременно с рибавирин и интерферон алфа-2b, рискът от развитие на митохондриална токсичност, лактацидоза или чернодробна декомпенсация може да е увеличен (вж. точка 4.4). Моля, консултирайте се и с информацията за останалите прилагани антиретровирусни лекарствени продукти.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества., изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3). При жени в детеродна възраст не трябва да се започва лечение с Ribavirin Mylan, ако непосредствено преди това не е получен отрицателен резултат от тест за бременност.
- Кърмене.
- Анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или зле контролирано сърдечно заболяване през последните 6 месеца (вж. точка 4.4).
- Пациенти с тежки, инвалидизиращи заболявания.
- Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, с креатининов клирънс  $< 50$  ml/минута и/или на хемодиализа.
- Тежка чернодробна недостатъчност (клас В или С по Child-Pugh) или декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).

Прилагането на пегинтерферон алфа-2b е противопоказано при хепатит/ХИВ инфектирани пациенти с цероза и Child-Pugh степен  $\geq 6$ .

Деца и юноши:

- Съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Поради едновременното лечение с интерферон алфа-2b:

- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### **Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС):**

При пациенти на комбинирано лечение с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b са наблюдавани тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, особено депресии, суицидни мисли и опит за самоубийство, включително и след спиране на лечението, главно през 6-месечния период на проследяване. При деца и юноши, лекувани с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b, суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване след спиране на лечението са съобщавани по-често в сравнение с възрастни пациенти (2,4 % срещу 1%). Както при възрастни, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Други са наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС, включително агресивно поведение, понякога спрямо други хора, като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване, промяна в мисловната дейност, са наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да се следят стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако такива се развият, лекарят, водещ лечението, трябва да има предвид, че тези нежелани реакции могат да бъдат сериозни и трябва да се обмисли необходимостта от адекватна терапия. Ако психичната симптоматика персистира или се влошава, или пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва спиране на лечението с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b и наблюдение на пациента с психиатрично лечение, ако такова е необходимо.

*Пациенти със съпътстващи тежки психични заболявания или анамнеза за такива:* Ако се прецени, че лечението с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b е необходимо при възрастни пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, то трябва да се започне само след като е осигурено подходящо индивидуално диагностициране и лечение на психичното заболяване. Употребата на рибавирин и интерферон алфа-2b или ПЕГ-интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:*

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, при лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

##### **Педиатрична популация: Растеж и развитие (деца и юноши):**

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа. Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинацията пегилиран интерферон/рибавирин, са показателни за значителното забавяне в растежа. Тридесет и два процента (30/94) от индивидите показват > 15 персентила понижение на ръста за възрастта в персентили 5 години след края на лечението (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни при деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15 персентила понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % (n=20) от децата, въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да имат изоставане в ръста > 15 персентила 10 до 12 години след края на лечението.

*Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца:*

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на болестта (най-вече фиброза), коморбидитет, който може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на болестта (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Въпреки че данните са недостатъчни, в 5-годишно обсервационно проследяващо проучване не беше открито доказателство за дългосрочни ефекти върху половото съзряване.

Резултатите от клиничните изпитвания показват, че рибавирин не е ефикасен като монотерапия и рибавирин не трябва да се прилага самостоятелно. Безопасността и ефикасността на комбинираното лечение са проучвани само при едновременното приложение на рибавирин капсули с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b инжекционен разтвор.

На всички пациенти в избрани проучвания за лечение на хроничен хепатит С е правена чернодробна биопсия, преди да бъдат включени, но в определени случаи (т.е. пациенти, инфектирани с генотип 2 и 3 вирус), е възможно лечението да се започне и без хистологично потвърждение. Дали е необходимо да се прави чернодробна биопсия преди започване на лечението трябва да се проверява в приетите към момента препоръки за лечение.

Хемолиза: При клиничните изпитвания при 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с комбинация от рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е наблюдавано понижаване на хемоглобина до < 10 g/dl. Макар рибавиринът да няма директни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, свързаната с рибавирин анемия може да доведе до влошаване на сърдечната функция, екзацербация на симптомите на коронарна съдова болест, или и двете. Поради това Ribavirin Mylan трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване (вж. точка 4.3). Преди започване на лечението сърдечният статус трябва да бъде оценен, а по време на лечението трябва да бъде следен клинично; в случай на влошаване лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдова система: Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, трябва да бъдат под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващи сърдечни заболявания преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларни) обикновено се повлияват

добре от стандартна терапия, но може да налагат прекратяване на лечението с Рибавирин. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Остра свръхчувствителност: При развитие на реакция на остра свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия), терапията с Ribavirin Mylan трябва да се спре веднага и да се започне необходимото според случая лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Изменения на очите: Рибавирин се използва в комбинация с алфа интерферони. При лечение в комбинация с алфа интерферони има съобщения за редки случаи на ретинопатия, включително и кръвоизливи в ретината, ретинални ексудати, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв и ретинална артериална или венозна оклузия, които могат да доведат до загуба на зрението. На всички пациенти трябва да се прави първоначален очен преглед. На всеки пациент, който се оплаква от нарушение на зрението, трябва веднага да бъде направен очен преглед. При пациенти с предшестващи нарушения на зрението (напр. при диабет или хипертонична ретинопатия) комбинираното лечение с алфа интерферон трябва да бъде съпътствано от периодични очни прегледи. Комбинираното лечение с алфа интерферон трябва да се преустанови, ако състоянието се влоши или се появят нови нарушения на зрението.

Чернодробна функция: Всички пациенти, при които в хода на лечението се развият значими нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат под строг контрол. Лечението трябва да се спре при пациенти, при които се установи развитие на коагулационни нарушения, понеже те могат да са израз на чернодробна декомпенсация.

Възможност за екзацербация на имunosупресията: В литературата се съобщава за панцитопения и потискане на костния мозък, проявяващи се 3 до 7 седмици след приложение на ПЕГ интерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима в рамките на 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн не се проявява отново при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши: При приблизително 12 до 21 % от децата, лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b (пегилиран и непегилиран), е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При още близо 4 % е установено транзиторното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с интерферон алфа-2b трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, да се започне стандартна терапия. Лечението с интерферон алфа-2b (пегилиран и непегилиран) може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с рибавирин и интерферон алфа-2b и по време на лечението с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

#### HCV/HIV коинфекция:

Митохондриална токсичност и лактацидоза:

При HIV-положителни пациенти, които са коинфектирани с HCV и се лекуват с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI, особено ddI и d4T), трябва да се подхожда с повишено внимание, ако при тях се провежда и лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b. При HIV-позитивните пациенти, особено тези на включваща NRTI схема, при съвместен прием на рибавирин, лекарят трябва внимателно да следи за белези на митохондриална токсичност и лактацидоза. В частност:

- едновременното приложение на Ribavirin Mylan и диданозин не се препоръчва поради риска от развитие на митохондриална токсичност (вж. точка 4.5).



- Тромбоцити  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Неутрофили  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Лабораторни изследвания трябва да се правят на 2-ата и 4-ата седмица от началото на лечението, след което – по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-RНК (вж. точка 4.2).

*Жени с детероден потенциал:* Всеки месец по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края му трябва да се прави тест за бременност. Партньорките на мъже, които са на терапия, трябва да си правят тест за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след края му (вж. точка 4.6).

Поради хемолиза, по време на лечението с Ribavirin Mylan може да се повиши пикочната киселина; ето защо предразположените към развитие на подагра пациенти трябва да се следят внимателно.

Приложение при пациенти с редки наследствени заболявания: Във всяка капсула Ribavirin Mylan се съдържат 15 mg лактоза. Пациенти с редки генетични заболявания като непоносимост към галактоза, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Резултатите от *in vitro* изследвания с микрозомални препарати от черен дроб както от човек, така и от плъх показват, че рибавирин не се метаболизира от цитохром P450. Рибавирин не инхибира ензимите на цитохром P450 системата. От проучванията за токсичност няма данни, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Следователно потенциалът за P450 ензимни взаимодействия е минимален.

Поради инхибиращото действие върху иризинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Трябва да се избягва употребата на пегилирани интерферони алфа и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарства трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Няма проучвания за взаимодействията на рибавирин, освен с ПЕГ-интерферон алфа-2b, интерферон алфа-2b и антиациди.

Интерферон алфа-2b: При фармакокинетично проучване с многократни дози не са установени фармакокинетични взаимодействия между рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b.

Антиациди: При едновременно приложение на 600 mg рибавирин с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и симетикон, бионаличността на рибавирин намалява; AUC<sub>0-12</sub> намалява с 14 %. Възможно е намалението на бионаличността при това проучване да е било в резултат на забавената резорбция или промяната на pH. Това взаимодействие не се смята за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози: Приемът на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитие на лактацидоза. От фармакологична гледна точка, *in vitro* рибавирин повишава нивата на фосфорилираните метаболити на пуриновите

нуклеозиди. Това може да повиши риска от развитие на лактацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Съвместният прием на Ribavirin Mylan и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. точка 4.4).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схемата, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече установена анемия трябва да се обмисли замяна на зидовудин в схемата на комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

Лекарствени взаимодействия са възможни до 2 месеца (5 полуживота на рибавирин) след спиране на лечението с Ribavirin Mylan поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

Няма данни, че рибавирин взаимодейства с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или с протеазни инхибитори.

В литературата са докладвани противоречиви резултати за едновременния прием на абакавир и рибавирин. Някои данни предполагат, че при пациентите с HIV/HCV коинфекция, които са на АРТ с абакавир съществува риск от понижен отговор при лечението с комбиниран интерферон/рибавирин. Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на двете лекарства.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

*Жени:* Ribavirin Mylan не трябва да се използва по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3). При жени трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяване (вж. точка 5.3). Лечението с Ribavirin Mylan не трябва да се започва, ако непосредствено преди началото на лечението не е получен отрицателен тест за бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до четири месеца след лечението; през този период всеки месец трябва да се прави рутинен тест за бременност. Ако по време на лечението или в рамките на 4 месеца след края му жената забременее, тя трябва да бъде уведомена за значимия тератогенен риск на рибавирин за плода.

*Мъже и техните партньорки:* Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяването на партньорките на мъже, приемащи Ribavirin Mylan (вж. точки 4.3 и 5.3). Рибавирин кумулира интрацелуларно и изчистването на организма от него става много бавно. Не е известно дали съдържащият се в спермата рибавирин упражнява тератогенните или генотоксичните си ефекти върху човешкия ембрион/фетус. Макар данните от 300 проспективно проследени бременности, при които бащата е приемал рибавирин, да не са показали повишен риск от малформации в сравнение с общата популация, нито пък развитието на някакъв специфичен тип малформации, пациентите мъже или техните партньорки, в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до 7 месеца след края на лечението с Ribavirin Mylan. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив, за да се намали контактът на партньорката им с рибавирин.

##### Бременност

Ribavirin Mylan е противопоказан по време на бременност.

##### Кърмене:

Не е известно дали рибавирин се излъчва в човешкото мляко. Поради риска от възможни нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечение кърменето трябва да се спре.

## Фертилитет

### Предклинични данни:

- Фертилитет: При проучвания при животни е установено, че ефектите на рибавирин върху сперматогенезата са обратими (вж. точка 5.3).
- Тератогенност: При всички подходящи проучвания на рибавирин при животни е установен значителен тератогенен и/или ембриоиден потенциал при всички животински видове, и то в дози 1/20 от препоръчаната за хора (вж. точка 5.3).
- Генотоксичност: Рибавирин индуцира генотоксичност (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ribavirin Mylan не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини; обаче прилаганите едновременно с него ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b може да имат подобен ефект. Поради това пациенти, при които се появи уморемост, сънливост или обърканост по време на лечението, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Популация на възрастни

Безопасността на рибавирин капсули е оценена въз основа на данните от четири клинични изпитвания при пациенти, нелекувани преди това с интерферон, в две от тях е проучван рибавирин капсули в комбинация с интерферон алфа-2b, а в двете – рибавирин капсули в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b.

Има голяма вероятност профилът на безопасност да е по-добър при пациентите, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин след рецидив или лекуваните за по-кратък период, в сравнение с описания по-долу профил на безопасност.

Нежеланите реакции, изброени в Таблица 4, са систематизирани въз основа на опита от клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти, лекувани в продължение на 1 година, както и въз основа на постмаркетинговите данни. В Таблица 4 са изброени и определен брой нежелани реакции, обикновено приписвани на лечението с интерферон, но съобщавани при лечение на хепатит С (в комбинация с рибавирин). Направете справка и с КХП на ПЕГ-интерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b, за нежелани реакции, които могат да бъдат приписани на монотерапията с интерферони. В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Таблица 4 Нежелани реакции, за които има съобщения от клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на рибавирин в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Системо-органни класове                                                                                                                                                                        | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                |
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |
| Много чести:                                                                                                                                                                                   | Вирусна инфекция, фарингит                                                                                                                                                                      |
| Чести:                                                                                                                                                                                         | Бактериална инфекция (включително сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на дихателните пътища, бронхит, херпес симплекс, синусит, отит на средното ухо, ринит, инфекция на пикочните пътища |
| Нечести:                                                                                                                                                                                       | Инфекция на мястото на инжектиране, инфекция на долните дихателни пътища                                                                                                                        |

|                                                                                        |                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Редки:                                                                                 | Пневмонии*                                                                                                                                                                                          |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                                 | Неоплазми – неопределени                                                                                                                                                                            |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                                          |                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                                           | Анемия, неутропения                                                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                                                 | Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения                                                                                                                         |
| Много редки:                                                                           | Апластична анемия*                                                                                                                                                                                  |
| С неизвестна честота:                                                                  | Аплазия на еритроцитния ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура                                                                                           |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                     |
| Нечести:                                                                               | Свръхчувствителност към лекарството                                                                                                                                                                 |
| Редки:                                                                                 | Саркоидоза*, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ)                                                                                                                   |
| С неизвестна честота:                                                                  | Синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, системен лупус еритематозус, васкулит, остри реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, ангиоедем                              |
| <b>Нарушения на ендокринната система</b>                                               |                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                                 | Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм                                                                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                            |                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                                           | Анорексия                                                                                                                                                                                           |
| Чести:                                                                                 | Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, дехидратация, повишен апетит                                                                                                                           |
| Нечести:                                                                               | Захарен диабет, хипертриглицеридемия*                                                                                                                                                               |
| <b>Психични нарушения</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                                           | Депресия, тревожност, емоционална лабилност, безсъние                                                                                                                                               |
| Чести:                                                                                 | Суицидни мисли, психоза, агресивно поведение, объркване, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач |
| Нечести:                                                                               | Опити за самоубийство, пристъп на паника, халюцинации                                                                                                                                               |
| Редки:                                                                                 | Биполярно разстройство*                                                                                                                                                                             |
| Много редки:                                                                           | Самоубийство*                                                                                                                                                                                       |
| С неизвестна честота:                                                                  | Хомицидна идеация*, мания*, промяна в умственото състояние                                                                                                                                          |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                                           | Главоболие, замаяване, сухота в устата, нарушена концентрация                                                                                                                                       |
| Чести:                                                                                 | Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, парестезия, дисфония, загуба на вкус, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дисгеузия     |
| Нечести:                                                                               | Невропатия, периферна невропатия                                                                                                                                                                    |
| Редки:                                                                                 | Гърчове (конвулсии)*                                                                                                                                                                                |
| Много редки:                                                                           | Цереброваскуларна хеморагия*, цереброваскуларна исхемия*, енцефалопатия*, полиневропатия*                                                                                                           |
| С неизвестна честота:                                                                  | Фациална парализа, невропатии                                                                                                                                                                       |
| <b>Нарушения на очите</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                                 | Смущения в зрението, замъглено зрение, конюнктивит,                                                                                                                                                 |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | дразнене на очите, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези, сухота в очите                                                                                                                                                                                                        |
| Редки:                                                | Кръвоизливи в ретината*, ретинопатии (включително оток на макулата)*, ретинална артериална оклузия*, ретинална венозна оклузия*, неврит на зрителния нерв*, оток на папилата*, загуба на зрителна острота или стесняване на зрителното поле*, ретинални ексудати*                                     |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | Вертиго, нарушения/загуба на слуха, тинитус, болка в ушите                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | Палпитации, тахикардия                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нечести:                                              | Инфаркт на миокарда                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Редки:                                                | Кардиомиопатия, аритмия*                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Много редки:                                          | Сърдечна исхемия*                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| С неизвестна честота:                                 | Перикарден излив*, перикардит*                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Съдови нарушения</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | Хипотония, хипертония, зачервяване на лицето                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Редки:                                                | Васкулит                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Много редки:                                          | Периферна исхемия*                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | Диспнея, кашлица                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Чести:                                                | Епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка, суха кашлица                                                                                         |
| Много редки:                                          | Белодробни инфилтрати*, пневмонит*, интерстициален пневмонит*                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | Диария, повръщане, гадене, болка в корема                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Чести:                                                | Улцерозен стоматит, стоматит, улцерации в устата, колит, болка в дясното подребрие, диспепсия, гастроэзофагеален рефлукс*, глосит, хейлит, абдоминална дистензия, кървене от венците, гингивит, диарийни изпражнения, нарушения на зъбите, констипация, флатуленция                                   |
| Нечести:                                              | Панкреатит, болка в устата                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Редки:                                                | Исхемичен колит                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много редки:                                          | Улцерозен колит*                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| С неизвестна честота:                                 | Нарушения на периодонциума, нарушения на зъбите, пигментиране на езика                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | Хепатомегалия, жълтеница, хипербилирубинемия*                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Много редки:                                          | Хепатотоксичност (включително случаи с летален изход)*                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | Алоpecia, пруритус, суха кожа, обрив                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                | Псориазис, влошаване на псориазис, екзема, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, нощно изпотяване, хиперхидроза, дерматит, акне, фурункул, еритем, уртикария, нарушения на кожата, хематоми, повишено потене, нарушена структура на косъма, нарушения на ноктите* |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Редки:                                                                 | Кожна саркоидоза                                                                                                                                                                                                    |
| Много редки:                                                           | Синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*                                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |                                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                           | Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                                 | Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците                                                                                                                                                          |
| Нечести:                                                               | Болка в костите, мускулна слабост                                                                                                                                                                                   |
| Редки:                                                                 | Рабдомиолиза*, миозит*                                                                                                                                                                                              |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                 | Микционни нарушения, полиурия, отклонения в показателите на урината                                                                                                                                                 |
| Редки:                                                                 | Бъбречна недостатъчност, бъбречни нарушения*                                                                                                                                                                        |
| Много редки:                                                           | Нефротичен синдром*                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>              |                                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                 | Жени: аменорея, менорагия, менструални нарушения, дисменорея, болка в гърдите, нарушения на яйчниците, вагинални нарушения. Мъже: импотентност, простатит, еректилна дисфункция, Сексуална дисфункция (неуточнена)* |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                           | Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, умора, втрисане, пирексия, грипоподобно състояние, астения, раздразнителност                                                               |
| Чести:                                                                 | Гръдна болка, гръден дискомфорт, периферни отоци, неразположение, болка на мястото на инжектиране, необичайни усещания, жажда                                                                                       |
| Нечести:                                                               | Оток на лицето                                                                                                                                                                                                      |
| Редки:                                                                 | Некроза на мястото на инжектиране                                                                                                                                                                                   |
| <b>Изследвания</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |
| Много чести:                                                           | Намаляване на теглото                                                                                                                                                                                               |
| Чести:                                                                 | Сърдечен шум                                                                                                                                                                                                        |

\*Тъй като рибавирин винаги се предписва в комбинация с алфа интерферон, а изброените по-горе нежелани реакции отразяват постмаркетинговия опит, няма възможност за точно определяне на честотата – дадената честота е взета от клинични изпитвания на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран).

При 30 % от пациентите, лекувани с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b и 37 % от пациентите, лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b е наблюдаван спад на хемоглобина  $< 4 \text{ g/dl}$ . При до 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b хемоглобинът е спаднал под  $10 \text{ g/dl}$ .

В повечето случаи анемията, неутропенията и тромбоцитопенията са били леки (1 или 2 степен по СЗО). При пациенти, лекувани с рибавирин капсули в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b, е имало няколко случая на по-тежки неутропении (3 степен по СЗО: 39 от 186 пациенти [21 %]; 4-а степен по СЗО: 13 от 186 пациенти [7 %]); има съобщения за левкопении 3 степен по СЗО при 7 % от тази група пациенти.

По време на клиничните изпитвания при някои пациенти, лекувани с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолизата, но стойностите са се върнали до изходните в рамките на четири седмици след края на лечението. От пациентите, при които е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина, много малко са

развили клинична подагра и при нито един не е била необходима корекция на дозата или прекратяване на лечението.

#### Пациенти с HCV/HIV коинфекция:

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b, има други нежелани реакции (за каквито няма съобщения при пациенти с моноинфекция), които са докладвани при проучванията с честота > 5 %: орална кандидоза (14 %), придобита липодистрофия (13 %), понижаване на броя на CD4-лимфоцитите (8 %), понижен апетит (8 %), повишаване на гама-глутамилтрансферазата (9 %), болка в гърба (5 %), повишаване на амилазата в кръвта (6 %), повишаване на млечна киселина в кръвта (5 %), цитолитичен хепатит (6 %), повишаване на липазата (6 %) и болки в крайниците (6 %).

#### *Митохондриална токсичност:*

При HIV-положителни пациенти на лечение с NRTI и рибавирин за коинфекция с HCV, има съобщения за развитие на митохондриална токсичност и лактацидоза (вж. точка 4.4).

#### *Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция:*

Макар при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често да се наблюдава хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения и анемия), в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко налага прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение в рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b съобщенията за хематологични нарушения са по-чести, отколкото при пациенти на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. При проучване 1 (вж. точка 3.1) е наблюдавано понижаване на абсолютния брой на неутрофилите под  $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  при 4 % (8/194) и понижаване на броя на тромбоцитите под  $50,000/\text{mm}^3$  при 4 % (8/194) от пациентите на лечение с рибавирин капсули в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b. Има съобщения за анемия (хемоглобин < 9,4 g/dl) при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b.

#### *Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите:*

Лечението с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b е свързано с понижаване на абсолютния брой на CD4+ клетките. През първите 4 седмици без понижаване на процента на CD4+ клетките. Понижаването на броя на CD4+ клетките е обратимо и броят им се възстановява при намаление на дозата или след спиране на лечението. Приложението на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b не предизвиква забележим отрицателен ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасността при пациенти с коинфекция и CD4+ клетки <  $200/\mu\text{l}$  (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната Кратка характеристика на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV-терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриващи се профили на токсичност на тези лекарства с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b.

#### Педиатрична популация

##### *В комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b*

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюдавания при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин с продължителност до 48 седмици е било наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани

загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж ( $< 3^{\text{и}}$  персентил при 70 % от пациентите). В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж  $< 3^{\text{и}}$  персентил). Деведесет и четири от 107 деца са участвали в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-слаби при децата, които са били на лечение 24 седмици, отколкото при тези, лекувани 48 седмици. От фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване при децата, лекувани 24 или 48 седмици, ръстът за възрастта в персентили е понижен съответно с 1,3 и 9,0 персентила. 24% от децата (11/46), лекувани 24 седмици, и 40% от децата (19/48), лекувани 48 седмици, са имали понижаване на ръста за възрастта в персентили понижен с  $> 15$  персентила от фазата преди лечение до края на 5-годишното дългосрочно проследяване в сравнение с изходните персентили във фазата преди лечение. При 11% от децата (5/46), лекувани 24 седмици и 13% от децата (6/48), лекувани 48 седмици, до края на 5-годишното дългосрочно проследяване е наблюдавано понижаване на ръста за възрастта в персентили с  $> 30$  персентила от изходните стойности преди лечението. По отношение на теглото, от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, теглото за възрастта в персентили се е понижало с 1,3 и 5,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. По отношение на индекса на телесната маса (ИТМ), от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, ИТМ за възрастта в персентили се е понижал с 1,8 и 7,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. Понижаването на ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета. Понижаването на z-стойностите на ръста, теглото и ИТМ Z скоростите, наблюдавано по време на фазата с лечение, в сравнение с нормалната популация, не се възстановява изцяло в края на дългосрочното проследяване при деца на лечение 48 седмици (вж. точка 4.4).

По време на фазата с лечение на това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били пирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и пирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснатост/строение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

#### *В комбинация с интерферон алфа-2b*

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, на комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяне с 9 персентила), и персентилите на тегло (средно понижаване с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване  $> 15$  персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване  $> 30$  персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е бил известен за 14 от тези деца и е показал, че 12 от тях са продължили да показват изоставане в ръста  $> 15$  персентила 10 до 12 години след края на

лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин е било наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст в зряла възраст при някои пациенти. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца съобщенията за суицидни мисли по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване са по-чести, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни пациенти, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение някои нарушения като нарушения на мястото на приложение, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална лабилност са били по-чести при деца и юноши в сравнение с възрастни. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, обикновено заради анемия и неутропения.

В Таблица 5 са изброени нежелани реакции, съобщени от двете многоцентрови клинични изпитвания при деца и юноши, лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b или ПЕГ-интерферон алфа-2b. В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| <b>Таблица 5</b> Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b или ПЕГ-интерферон алфа-2b при деца и юноши |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Системо-органни класове</b>                                                                                                                                                                             | <b>Нежелани реакции</b>                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Много чести:                                                                                                                                                                                               | Въпсена инфекция, фарингит                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Обичайна инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, назофарингит, стрептококов фарингит, отит на средното ухо, синусит, зъбни абсцеси, грип, орален херпес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит |
| Нечести:                                                                                                                                                                                                   | Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит                                                                                                                                                                                  |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Неоплазми - неопределени                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Много чести:                                                                                                                                                                                               | Анемия, неутропения                                                                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Тромбоцитопения, лимфаденопатия                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Нарушения на ендокринната система</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Много чести:                                                                                                                                                                                               | Хипотиреоидизъм                                                                                                                                                                                                                             |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Хипертиреоидизъм, вирилизъм                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Много чести:                                                                                                                                                                                               | Анорексия, повишен апетит, понижен апетит                                                                                                                                                                                                   |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Хипертриглицеридемия, хиперурикемия                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Психични нарушения</b>                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Много чести:                                                                                                                                                                                               | Депресия, безсъние, емоционална лабилност                                                                                                                                                                                                   |
| Чести:                                                                                                                                                                                                     | Суицидни мисли, агресия, объркване, склонност към афективни разстройства, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, нарушения на съня, необичайни сънища, апатия       |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести:                                                               | Необичайно поведение, потиснато настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари                                                                                                                                                                                          |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести:                                                           | Главоболие, замаяване                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                 | Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезии, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност, нарушение на вниманието, лош сън                                                                                                                                    |
| Нечести:                                                               | Невралгия, летаргия, психомоторна хиперактивност                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на очите</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези                                                                                                                                                                                                         |
| Нечести:                                                               | Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Вертиго                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Тахикардия, палпитации                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Бледост, зачервяване на лицето                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нечести:                                                               | Хипотензия                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Диспнея, тахипнея, астма, кашлица, назална конгестия, назална празнене, ринорея, кихане, фаринголарингеална болка                                                                                                                                                                |
| Нечести:                                                               | Хрипове, дискомфорт в носа                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести:                                                           | Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, диария, гадене                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, афтозен стоматит, диспепсия, хейлоза, глосит, гастроезофагеален рефлукс, нарушения в ректума, стомашно-чревни нарушения, запек, диарийни изпражнения, болки в зъбите, нарушения на зъбите, стомашен дискомфорт, болка в устата |
| Нечести:                                                               | Гингивит                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Нарушена чернодробна функция                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Нечести:                                                               | Хепатомегалия                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести:                                                           | Алопеция, обрив                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Пруритус, реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, хиперхидроза, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, кожна депигментация, суха кожа, еритем, хематоми                                                                                          |
| Нечести:                                                               | Нарушения на пигментацията, атопичен дерматит, кожни ексфолиации                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести:                                                           | Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка                                                                                                                                                                                                                                      |
| Чести:                                                                 | Болка в крайниците, болка в гърба, мускулни контрактури                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                 | Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция, протеинурия                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                                          | <u>Жени</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения, <u>Мъже</u> : болки в тестисите                                                                                                                          |
| Нечести:                                                                        | <u>Жени</u> : дисменорея                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Много чести:                                                                    | Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на приложение, умора, втрисане, пирексия, грипоподобно състояние, астения, неразположение, раздразнителност |
| Чести:                                                                          | Гръдна болка, отоци, болка, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, ухапване на кожата на мястото на инжектиране, чувство за стягане                                                                         |
| Нечести:                                                                        | Гръден дискомфорт, болка в лицето, индурация на мястото на инжектиране                                                                                                                                                                  |
| <b>Изследвания</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Много чести:                                                                    | Забавяне на растежа (по-ниско за съответната възраст тегло и/или ръст)                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                                          | Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина                                                                                                                                       |
| Нечести:                                                                        | Позитивиране на антитиреоидни антитела                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Наранявания, отравяния и нарушения, възникнали в резултат на интервенции</b> |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                                          | Кожни лацерации                                                                                                                                                                                                                         |
| Нечести:                                                                        | Контузия                                                                                                                                                                                                                                |

В клиничните изпитвания на рибавирин/ПЕГ-интерферон алфа-2b по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаление на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Въпреки че в клиничното изпитване на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението стойностите са се върнали в норма.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

По време на клиничните изпитвания на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, най-голямата приета доза рибавирин е 10 g (50 капсули от 200 mg) и 39 MIU интерферон алфа-2b (13 подкожни инжекции от 3 MIU), приети в един и същи ден от пациент при опит за самоубийство. Пациентът е оставен под наблюдение в спешно отделение в продължение на два дни, като през този период не са наблюдавани никакви нежелани реакции в резултат на предозирането.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: директно действащи антивирусни средства, нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05A B04.

#### Механизъм на действие

Рибавирин (Ribavirin Mylan) е синтетичен нуклеозиден аналог, с доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b осъществява действието си срещу HCV, не е известен.

#### Фармакодинамични ефекти

При няколко клинични проучвания са изследвани перорални препарати рибавирин като монотерапия за хроничен хепатит С. Резултатите от тези проучвания показват, че монотерапията с рибавирин е неефекасна по отношение на елиминиране на хепатитния вирус (HCV-РНК) или подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца лечение и 6 месеца проследяване.

#### Клинични проучвания, ефикасност и безопасност

##### Популация на възрастни

Приложението на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b беше оценено в няколко клинични проучвания. Критериите за включване на пациентите в тези проучвания бяха: пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез положителен резултат от полимеразна верижна реакция (PCR) за HCV РНК (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия с хистологични данни за хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишени стойности на АЛАТ в серума.

##### Нелекувани пациенти

Приложението на интерферон при нелекувани пациенти беше оценено в 3 клинични проучвания – две на комбинация рибавирин и интерферон алфа-2b (C95-132 и I95-143) и едно на рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b (C/I98-580). Във всички случаи лечението продължаваше една година с шестмесечен период на проследяване. Добавянето на рибавирин капсули към лечението с интерферон алфа-2b доведе до значително повишение на процента на траен отговор в края на периода на проследяване (41 % срещу 16 %,  $p < 0,001$ ).

Резултатите от клинични проучвания C95-132 и I95-143, доказват, че комбинираната терапия рибавирин + интерферон алфа-2b е сигнификантно по-ефикасна от монотерапията с интерферон алфа-2b (удвояване на процента на траен отговор). При комбинираната терапия е понижена и честотата на рецидиви. Това важи за всички генотипи на HCV, особено за генотип 1, при който честотата на рецидивите е намаляла с 30 % в сравнение с монотерапията с интерферон алфа-2b.

В клинично проучване C/I98-580 1 530 нелекувани пациенти бяха лекувани в продължение на една година по една от следните схеми:

- Рибавирин (800 mg/ден) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица) (n = 511).  
Рибавирин (1 000/1 200 mg/ден) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица в продължение на един месец, след което 0,5 микрограма/kg/седмица в продължение на 11 месеца) (n = 514).
- Рибавирин (1 000/1 200 mg/ден) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) (n = 505).

В това проучване комбинацията рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица) беше значително по-ефикасна от комбинацията рибавирин и интерферон алфа-2b, в частност при пациентите, инфектирани с генотип 1. Постигането на траен отговор беше оценено въз основа на отговора на шестия месец след спиране на лечението.

НСV генотипът и изходното вирусно товарване са прогностични фактори, за които се знае, че влияят върху отговора. В това проучване, обаче, беше показано, че отговорът зависи и от дозата на рибавирин, приложен в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b. При пациентите, получили > 10,6 mg/kg рибавирин (доза от 800 mg за пациент с тегло 75 kg), процентът на отговор на лечението беше значително по-висок в сравнение с пациентите, получили ≤ 10,6 mg/kg рибавирин, без значение от генотипа и вирусното натоварване (**Таблица 6**), а при доза > 13,2 mg/kg рибавирин процентът на отговорилите пациенти беше дори по-висок.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

| <b>Таблица 6</b> Траен отговор на лечение рибавирин + ПЕГ-интерферон алфа-2b<br>(според дозата на рибавирин [mg/kg], генотип и вирусно натоварване) |                                       |                |                |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| <b>HCV генотип</b>                                                                                                                                  | <b>Доза<br/>рибавирин<br/>(mg/kg)</b> | <b>P 1,5/R</b> | <b>P 0,5/R</b> | <b>I/R</b>  |
| <b>Всички генотипи</b>                                                                                                                              | <b>Всички</b>                         | <b>54 %</b>    | <b>47 %</b>    | <b>47 %</b> |
|                                                                                                                                                     | ≤ 10,6                                | 50 %           | 41 %           | 27 %        |
|                                                                                                                                                     | > 10,6                                | 61 %           | 48 %           | 47 %        |
| <b>Генотип 1</b>                                                                                                                                    | <b>Всички</b>                         | <b>42 %</b>    | <b>34 %</b>    | <b>33 %</b> |
|                                                                                                                                                     | ≤ 10,6                                | 38 %           | 25 %           | 20 %        |
|                                                                                                                                                     | > 10,6                                | 48 %           | 34 %           | 34 %        |
| <b>Генотип 1</b><br>≤ 600 000 IU/ml                                                                                                                 | <b>Всички</b>                         | <b>73 %</b>    | <b>51 %</b>    | <b>45 %</b> |
|                                                                                                                                                     | ≤ 10,6                                | 74 %           | 25 %           | 33 %        |
|                                                                                                                                                     | > 10,6                                | 71 %           | 52 %           | 45 %        |
| <b>Генотип 1</b><br>> 600 000 IU/ml                                                                                                                 | <b>Всички</b>                         | <b>30 %</b>    | <b>27 %</b>    | <b>29 %</b> |
|                                                                                                                                                     | ≤ 10,6                                | 27 %           | 25 %           | 17 %        |
|                                                                                                                                                     | > 10,6                                | 37 %           | 27 %           | 29 %        |
| <b>Генотип 2/3</b>                                                                                                                                  | <b>Всички</b>                         | <b>82 %</b>    | <b>80 %</b>    | <b>79 %</b> |
|                                                                                                                                                     | ≤ 10,6                                | 79 %           | 73 %           | 50 %        |
|                                                                                                                                                     | > 10,6                                | 88 %           | 80 %           | 80 %        |

P1,5/R Рибавирин (800 mg) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg)

P0,5/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5, след което 0,5 микрограма/kg)

I/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + интерферон алфа-2b (3 IU)

В отделно проучване 224 пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 HCV, бяха лекувани с ПЕГ-интерферон алфа-2b, 1,5 микрограма/kg поддържащо еднократно седмично в комбинация с рибавирин 800 mg – 1 400 mg перорално в продължение на шест месеца (дозирани въз основа на телесното тегло, като само трима пациенти бяха с тегло > 105 kg и приемаха доза от 1 400 mg) (Таблица 7). Двадесет и четири % бяха с бастова фиброза или цироза (3/4 степен по Knodell).

| <b>Таблица 7.</b> Вирусологичен отговор в края на лечението, траен вирусологичен отговор и рецидив според HCV-генотипа и вирусното натоварване* |                                                                                     |                             |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                 | Рибавирин 800-1 400 mg/ден плюс ПЕГ-интерферон алфа-2b<br>1,5 mg/kg веднъж седмично |                             |                          |
|                                                                                                                                                 | Отговор в края на<br>лечението                                                      | Траен вирусологичен отговор | Рецидив                  |
| <b>Всички<br/>пациенти</b>                                                                                                                      | <b>94 % (211/224)</b>                                                               | <b>81 % (182/224)</b>       | <b>12 %<br/>(27/224)</b> |
| <b>HCV 2</b>                                                                                                                                    | <b>100 % (42/42)</b>                                                                | <b>93 % (39/42)</b>         | <b>7 % (3/42)</b>        |
|                                                                                                                                                 | <b>100 % (20/20)</b>                                                                | <b>95 % (19/20)</b>         | <b>5 % (1/20)</b>        |
|                                                                                                                                                 | <b>100 % (22/22)</b>                                                                | <b>91 % (20/22)</b>         | <b>9 % (2/22)</b>        |
| <b>HCV 3</b>                                                                                                                                    | <b>93 % (169/182)</b>                                                               | <b>79 % (143/182)</b>       | <b>14 %<br/>(24/166)</b> |
|                                                                                                                                                 | <b>93 % (92/99)</b>                                                                 | <b>86 % (85/99)</b>         | <b>8 % (7/91)</b>        |
|                                                                                                                                                 | <b>93 % (77/83)</b>                                                                 | <b>70 % (58/83)</b>         | <b>23 % (17/75)</b>      |

\* Всеки пациент с неоткриваеми стойности на HCV-RНК при визитата на 12-а седмица от проследяването и липсващи данни от визитата на 24-а седмица от проследяването се смяташе за трайно отговорил. Всеки

пациент с липсващи данни на и след визитата на 12-а седмица от проследяването се смяташе за неотговорил към 24-а седмица.

При това проучване шестмесечната продължителност се понасяше по-добре от едногодишната продължителност на пилотното проучване на комбинираното лечение – прекъсване на лечението 5 % срещу 14 %, необходимост от корекция на дозата 18 % срещу 49 %.

В несравнително клинично проучване 235 пациенти, инфектирани с генотип 1 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) бяха лекувани с ПЕГ-интерферон алфа-2b 1,5 микрограма/kg подкожно, еднократно седмично, в комбинация с рибавирин, дозиран според телесното тегло. Общият траен отговор след 24-седмично лечение беше 50 %. 41 % от пациентите (97/235) бяха с неоткриваеми стойности на HCV-RНК на 4-а и 24-а седмица от лечението. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор беше 92 % (89/97). Високият процент на траен вирусологичен отговор в тази подгрупа пациенти беше доказан при междинен анализ (n=49) и беше потвърден проспективно (n=48).

Ограничените исторически данни показват, че 48-седмичното лечение може да е свързано с по-висока честота на трайния вирусологичен отговор (11/11) и с по-нисък риск от рецидив (0/11 в сравнение със 7/96 след 24-седмично лечение).

В голямо рандомизирано изпитване при 3 070 нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 е сравнена безопасността и ефективността на 48-седмично лечение с две схеми на приложение на ПЕГ-интерферон алфа-2b/рибавирин [подкожно приложение веднъж седмично на 1,5 µg/kg и 1 µg/kg ПЕГ-интерферон алфа-2b и двете в комбинация с рибавирин 800 до 1 400 mg перорално дневно в две разделени дози] и 180 µg ПЕГ-интерферон алфа-2a, приложен подкожно, веднъж седмично в комбинация с 1 000 до 1 200 mg перорално дневно рибавирин (в две разделени дози). Отговорът на лечението е оценен чрез трайния вирусологичен отговор (ТВО), дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението (вж. Таблица 8).

**Таблица 8 Вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението, отговор в края на лечението, честота на рецидивите\* и траен вирусологичен отговор (ТВО)**

| Група на лечение                                                     | % (брой) пациенти                            |                                            |                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                      | ПЕГ-интерферон алфа-2b 1,5 µg/kg + рибавирин | ПЕГ-интерферон алфа-2b 1 µg/kg + рибавирин | ПЕГ-интерферон алфа-2a 180 µg + рибавирин |
| Неоткриваема HCV-RНК на 12-а седмица от лечението                    | 40 (407/1 019)                               | 36 (366/1 016)                             | 45 (466/1 035)                            |
| Отговор в края на лечението*                                         | 53 (542/1 019)                               | 49 (500/1 016)                             | 64 (667/1 035)                            |
| Рецидив*                                                             | 24 (123/523)                                 | 20 (95/475)                                | 32 (193/612)                              |
| ТВО*                                                                 | 40 (406/1 019)                               | 38 (386/1 016)                             | 41 (423/1 035)                            |
| ТВО при пациенти с неоткриваема HCV-RНК на 12-а седмица от лечението | 81 (328/407)                                 | 83 (303/366)                               | 74 (344/466)                              |

\*HCV-RНК PCR с долна граница на количествено определяне от 27 IU/ml

Критерий за прекратяване на лечението е бил липса на ранен вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението (откриваеми нива на HCV-RНК, с понижение от < 2 log<sub>10</sub> от изходните стойности).

И в трите групи на лечение трайният вирусологичен отговор е бил сходен. При пациенти от афро-американски произход (за които е известно, че са със слаб прогностичен фактор за HCV ерадикация), комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg)/рибавирин води до

по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с доза от 1 µg/kg ПЕГ-интерферон алфа-2b. При пациенти с цирроза, пациенти с нормални нива на АЛАТ, пациенти с изходно вирусно натоварване > 600 000 IU/ml и при пациенти над 40-годишна възраст трайният вирусологичен отговор при доза 1,5 µg/kg ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин е по-нисък. Пациентите от европеидната раса са с по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с тези от афро-американски произход. Честотата на рецидивите сред пациентите с неоткриваема HCV-RНК в края на лечението е 24 %.

*Предиктабилност на траен вирусологичен отговор при нелекувани пациенти*

Вирусологичен отговор на 12-а седмица се дефинира като намаление с поне 2-log на вирусното натоварване или неоткриваеми нива на HCV-RНК. Вирусологичен отговор на 4-а седмица се дефинира като намаление на вирусното натоварване с поне 1-log или неоткриваеми нива на HCV-RНК. Тези контроли (седмица 4 от лечението и седмица 12) са доказан прогностичен критерий за траен отговор (Таблица 9).

| <b>Таблица 9</b> Прогностична стойност на вирусологичния отговор по време на комбинирано лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/рибавирин 800 - 1 400 mg |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                              | <b>Негативна</b>                         |                        |                                 | <b>Позитивна</b>                |               |                                 |
|                                                                                                                                                              | Липса на отговор на седмица от лечението | Липса на траен отговор | Негативна прогностична стойност | Отговор на седмица от лечението | Траен отговор | Позитивна прогностична стойност |
| <b>Генотип 1*</b>                                                                                                                                            |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
| <b>На 4-а седмица***<br/>(n=950)</b>                                                                                                                         |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
| HCV-RНК негативни                                                                                                                                            | 834                                      | 539                    | 65 %<br>(539/834)               | 116                             | 107           | <b>92 %</b><br>(107/116)        |
| HCV-RНК негативни или понижение с ≥ 1 log на вирусното натоварване                                                                                           | 220                                      | 210                    | <b>95 %</b><br>(210/220)        | 730                             | 392           | <b>54 %</b><br>(392/730)        |
| <b>На 12-а седмица***<br/>(n=915)</b>                                                                                                                        |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
| HCV-RНК негативни                                                                                                                                            | 508                                      | 433                    | <b>85 %</b><br>(433/508)        | 407                             | 328           | <b>81 %</b><br>(328/407)        |
| HCV-RНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното натоварване                                                                                           | 206                                      | 205                    | <b>N/A†</b>                     | 709                             | 402           | <b>57 %</b><br>(402/709)        |
| <b>Генотип 2, 3**</b>                                                                                                                                        |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
| <b>На 12-а седмица<br/>(n=215)</b>                                                                                                                           |                                          |                        |                                 |                                 |               |                                 |
| HCV-RНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното                                                                                                       | 2                                        | 1                      | <b>50 %</b><br>(1/2)            | 213                             | 177           | <b>83 %</b><br>(177/213)        |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| натоварване |  |  |
|-------------|--|--|

\* Генотип 1 получава 48-седмичен курс на лечение

\*\* Генотип 2, 3 получават 24-седмичен курс на лечение

\*\*\* Получените резултати са отчетени в конкретен момент. Възможно е на 4-а или 12-а седмица да липсва отчетен резултат при някой пациент или да има отчетен различен резултат.

† Тези критерии са използвани в протокола: При пациенти, HCV-РНК позитивни на седмица 12 и с понижение  $< 2 \log_{10}$  от изходните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако са HCV-РНК позитивни и с понижение  $\geq 2 \log_{10}$  от изходните стойности на седмица 12, тогава е необходим повторен HCV-РНК тест на седмица 24 и ако е позитивен, лечението трябва да бъде прекратено.

#### Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV и HCV коинфекция са проведени две клинични проучвания. Отговорът на лечението при двете клинични проучвания е представен в **Таблица 10**. Проучване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово проучване, в което са включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или рибавирин (800 mg/ден) плюс ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица), или рибавирин (800 mg/ден) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Проучване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично проучване, в което са включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмица – в зависимост от телесното тегло), или рибавирин (800-1200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично). Продължителността на терапевтичния курс е 48 седмици с период на проследяване 6 месеца. Включени са пациентите, инфектирани с генотипи 2 или 3 и вирусно натоварване  $< 800\,000$  IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

**Таблица 10** Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b при пациенти с HCV/HIV коинфекция

|              | Проучване 1 <sup>1</sup>                                            |                                                                       |                         | Проучване 2 <sup>2</sup>                                                                                |                                                                                         |                         |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|              | Рибавирин (800 mg/ден) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) | Рибавирин (800 mg/ден) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) | р-стойност <sup>a</sup> | Рибавирин (800-1200 mg/ден) <sup>d</sup> + ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 <sup>c</sup> µg/седмица) | Рибавирин (800-1200 mg/ден) <sup>d</sup> + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) | р-стойност <sup>b</sup> |
| Всички       | 27 % (56/205)                                                       | 20 % (41/205)                                                         | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                            | 21 % (9/43)                                                                             | 0,017                   |
| Генотип 1, 4 | 17 % (21/125)                                                       | 6 % (8/129)                                                           | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                            | 7 % (2/27)                                                                              | 0,007                   |
| Генотип 2, 3 | 44 % (35/80)                                                        | 43 % (33/76)                                                          | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                            | 47 % (7/15)                                                                             | 0,730                   |

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с  $\chi^2$ -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с  $\chi^2$ -теста

c: пациенти с телесно тегло  $< 75$  kg, получавали 100 µg/седмица ПЕГ-интерферон алфа-2b, а пациенти с телесно тегло  $\geq 75$  kg, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b в доза 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

#### Хистологичен отговор

В Проучване 1 при 210 от общо 412-те пациенти (51 %) са направени чернодробни биопсии преди началото и след края на лечението. При пациентите, лекувани с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b, се понижават както METAVIR скората, така и степента по Ishak. При отговорилите на лечението това понижение беше сигнификантно (-0,3 за METAVIR и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за METAVIR и -0,2 за Ishak) при неотговорилите. По отношение на активността, при около една трета от трайно отговорилите се установява подобрене, а влошаване не се установява при нито един. В това проучване не се установява подобрене по отношение на фиброзата. При пациентите, инфектирани с HCV генотип 3, се установява сигнификантно подобрене по отношение на стеатозата.

#### Пациенти с предшестващо лечение

Повторен терапевтичен курс при пациенти с неуспех от предшестващо лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин (пациенти с релапс или липса на повлияване):

В несравнително проучване са включени 2 293 пациенти с умерена до тежка фиброза, с неуспех от предшестващо лечение с комбинация алфа интерферон/рибавирин, при които е проведен повторен терапевтичен курс на лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с рибавирин, адаптиран според телесното тегло.

Неуспехът на предшестващия терапевтичен курс е дефиниран като релапс или липса на повлияване (HCV-RНК позитивни в края на минимум 12-седмично лечение).

При пациенти, които са HCV-RНК негативни на 12-а седмица от началото на лечението, лечението е продължило 48 седмици, последвано от 24-седмично наблюдение. Повлияване на 12-а седмица е дефинирано като неоткриване на HCV-RНК след 12-седмично лечение. Траен вирусологичен отговор (ТВО) се дефинира като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението (Таблица 11).

**Таблица 11** Степен на повлияване от повторно лечение при пациенти с неуспех от предшестващо лечение

|                         | Пациенти с неоткриваема HCV-RНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение |                               |                                    |                              |                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                         | интерферон алфа/рибавирин                                                                          |                               | ПЕГ-интерферон алфа/рибавирин      |                              | Обща популация*                |
|                         | Повлияване на 12-а седмица % (n/N)                                                                 | ТВО % (n/N)<br>99 % CI        | Повлияване на 12-а седмица % (n/N) | ТВО % (n/N)<br>99 % CI       | ТВО % (n/N)<br>99 % CI         |
| Общо                    | 38,6 (549/1 423)                                                                                   | 59,4 (326/549);<br>54,0; 64,8 | 31,5 (272/863)                     | 50,4 (137/272)<br>42,6; 58,2 | 21,7 (497/2 293)<br>19,5; 23,9 |
| Предшестващо повлияване |                                                                                                    |                               |                                    |                              |                                |
| Рецидив                 | 67,7 (203/300)                                                                                     | 59,6 (121/203);<br>50,7; 68,5 | 58,1 (200/344)                     | 52,5 (105/200)<br>43,4; 61,6 | 37,7 (243/645)<br>32,8; 42,6   |
| Генотип 1/4             | 59,7 (129/216)                                                                                     | 51,2 (66/129);<br>39,8; 62,5  | 48,6 (122/251)                     | 44,3 (54/122)<br>32,7; 55,8  | 28,6 (134/468)<br>23,3; 34,0   |
| Генотип 2/3             | 88,9 (72/81)                                                                                       | 73,6 (53/72);<br>60,2; 87,0   | 83,7 (77/92)                       | 64,9 (50/77)<br>50,9; 78,9   | 61,3 (106/173)<br>51,7; 70,8   |

|                                              |                  |                              |                |                             |                                |
|----------------------------------------------|------------------|------------------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Липса на повлияване                          | 28,6 (258/903)   | 57,0 (147/258)<br>49,0; 64,9 | 12,4 (59/476)  | 44,1 (26/59)<br>27,4; 60,7  | 13,6 (188/1 385)<br>11,2; 15,9 |
| Генотип 1/4                                  | 23,0 (182/790)   | 51,6 (94/182)<br>42,1; 61,2  | 9,9 (44/446)   | 38,6 (17/44)<br>19,7; 57,5  | 9,9 (123/1 242)<br>7,7; 12,1   |
| Генотип 2/3                                  | 67,9 (74/109)    | 70,3 (52/74)<br>56,6; 84,0   | 53,6 (15/28)   | 60,0 (9/15)<br>27,4; 92,6   | 46,0 (63/137)<br>35,0; 57,0    |
| Генотип                                      |                  |                              |                |                             |                                |
| 1                                            | 30,2 (343/1 135) | 51,3 (176/343)<br>44,4; 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162)<br>32,6; 52,6 | 14,6 (270/1 646)<br>11,5; 16,7 |
| 2/3                                          | 77,1 (185/240)   | 73,0 (135/185)<br>64,6; 81,4 | 75,6 (96/127)  | 63,5 (61/96)<br>50,9; 76,2  | 5,3 (203/367)<br>48,6; 62,0    |
| 4                                            | 42,5 (17/40)     | 70,6 (12/17)<br>42,1; 99,1   | 44,4 (12/27)   | 50,0 (6/12)<br>12,8; 87,2   | 28,4 (19/67)<br>14,2; 42,5     |
| Скор на фиброза по METAVIR                   |                  |                              |                |                             |                                |
| F2                                           | 46,0 (193/420)   | 66,8 (129/193)<br>58,1; 75,6 | 33,6 (78/232)  | 43,3 (45/78)<br>33,3; 72,1  | 29,2 (191/653)<br>24,7; 33,8   |
| F3                                           | 38,0 (163/429)   | 62,6 (102/163)<br>52,8; 72,3 | 32,4 (78/241)  | 51,3 (40/78)<br>36,7; 65,9  | 21,9 (147/672)<br>17,8; 26,0   |
| F4                                           | 33,6 (192/572)   | 49,5 (95/192)<br>40,2; 58,8  | 29,7 (26/390)  | 44,8 (52/116)<br>32,9; 56,7 | 16,5 (159/966)<br>13,4; 19,5   |
| Изходно вирусно натоварване                  |                  |                              |                |                             |                                |
| Високо вирусно натоварване (> 600 000 IU/ml) | 32,4 (280/864)   | 56,1 (157/280)<br>48,4; 63,7 | 26,5 (152/573) | 41,4 (63/152)<br>31,2; 51,7 | 16,6 (239/1 441)<br>14,1; 19,1 |
| Ниско вирусно натоварване (≤ 600 000 IU/ml)  | 48,3 (269/557)   | 62,3 (269/269)<br>51,2; 70,4 | 41,0 (118/288) | 61,0 (72/118)<br>49,5; 72,6 | 30,2 (256/848)<br>26,1; 34,2   |

Липсата на повлияване е дефинирана като наличие на HCV-РНК в серум/плазма в края на минимум 12-седмично лечение.

HCV-РНК в плазмата е измервана с количествена PCR за изследователски цели в централна лаборатория.

\* Intent to treat популацията включва 7 пациенти, при които не е било възможно да се потвърди поне 12 седмици предшествашо лечение.

Общо при приблизително 36 % (821/2 286) от пациентите на 12-а седмица от започване на лечението с използван за изследователски цели тест (чувствителност 125 IU/ml) в плазмата не се открива HCV-РНК. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е бил 56 % (463/823).

При пациентите с предшестваш неуспех от лечението с непегилиран или пегилиран интерферон и отрицателни на 12-а седмица, трайният отговор е бил съответно 59 % и 50 %. От общо 480 пациенти, при които на 12-а седмица вирусемията е намаляла с > 2 log, но вирусът се открива, 188 са продължили лечението. При тези пациенти трайният вирусологичен отговор е бил 44 %.

Неотговорилите на предшествашо лечение с пегилиран интерферон алфа/рибавирин са с по-малка вероятност за повлияване на 12-а седмица при повторен терапевтичен курс в сравнение с неотговорилите на лечение с непегилиран интерферон алфа/рибавирин (12,4 % срещу 28,6 %). Въпреки това, при постигнат отговор на 12-а седмица, разликата в трайното повлияване, независимо от предшествашо лечение или предшествашо повлияване, е била малка.

Повторен терапевтичен курс с комбинация рибавирин и интерферон алфа-2b при релапсирани пациенти.

Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b е проучено при две клинични проучвания за лечение на релапсирани пациенти с хроничен хепатит (C95-144 и I95-145); 345 пациенти с хроничен хепатит и релапс след предшестващо лечение с интерферон бяха лекувани в продължение на 6 месеца с 6-месечен период на проследяване. Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b доведе до 10 пъти по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с постигнатия с монотерапия с интерферон алфа-2b (49 % срещу 5 %,  $p < 0,0001$ ). Това предимство не зависи от стандартните прогностични фактори за отговор на лечението с интерферон алфа-2b като вирусно натоварване, HCV генотип и хистологичен стадий.

#### Данни за дългосрочна ефективност - Възрастни

В две мащабни изпитвания с проследяване са били включени 1 071 пациенти и 567 пациенти, лекувани преди това в изпитвания, съответно с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) и пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин). Целта на изпитванията е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и влиянието на продължителния негативизиран вирусологичен отговор върху клиничните резултати. Осъществено е поне 5-годишно проследяване при съответно 462-ма и 336 пациенти. Съответно дванадесет от 492-ма пациенти с траен отговор и само 3 от 366 пациенти с траен отговор, са получили рецидив в хода на проучванията.

Според анализа на Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години е 97 % (95 % доверителен интервал: 95-99 %) за пациенти на лечение с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) и е 99% (95% доверителен интервал: 98-100%) за пациенти на лечение с пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран, със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „излекуване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

#### Педиатричната популация

##### *Рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b*

В многоцентрово изпитване са били включвани деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с рибавирин 15 mg/kg дневно, плюс пегилиран интерферон алфа-2b 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Предвиждало се е всички да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и пегилиран интерферон алфа-2b трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 12**.

| <b>Таблица 12</b> Траен вирусологичен отговор ( $n^{a,b}$ (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти<br>$n = 107$ |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                | <b>24 седмици</b> | <b>48 седмици</b> |
| Всички генотипи                                                                                                                                                                                | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Генотип 1                                                                                                                                                                                      | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Генотип 2                                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)      | -                 |
| Генотип 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)     | 2/3 (6 7%)        |
| Генотип 4                                                                                                                                                                                      | -                 | 4/5 (80 %)        |

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението при граница на чувствителността 125 IU/ml.

b:  $n$  = брой отговорили/брой пациенти с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: При пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване ( $< 600\,000$  IU/ml) се е предвиждало 24-седмично лечение, докато при пациентите с генотип 3 и високо вирусно натоварване ( $\geq 600\,000$  IU/ml) – 48-седмично лечение.

#### *Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b*

В две многоцентрови проучвания бяха включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като получаваха рибавирин 15 mg/kg дневно плюс интерферон алфа-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 пъти седмично в продължение на 1 година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Бяха включени общо 118 пациенти: 57 % момчета, 80 % от европейска раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 %  $\leq 12$ -годишна възраст. Основната част от включените пациенти бяха с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши в двете многоцентрови изпитвания беше сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови изпитвания за деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 13**.

| <b>Таблица 13</b> Траен вирусологичен отговор: нелекувани деца и юноши |                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | <b>Рибавирин 15 mg/kg/ден<br/>+<br/>интерферон алфа-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 пъти<br/>седмично</b> |
| Общ отговор <sup>a</sup> ( $n = 118$ )                                 | 54 (46 %)*                                                                                         |
| Генотип 1 ( $n = 92$ )                                                 | 33 (36 %)*                                                                                         |
| Генотип 2/3/4 ( $n = 26$ )                                             | 21 (81 %)*                                                                                         |

\*Брой (%) пациенти

a: Дефиниран като неоткриваема с RT-PCR за научни цели HCV-RНК в края на лечението и по време на периода на проследяване

#### Данни за дългосрочна ефективност – Педиатрична популация

##### *Ribavirin в комбинация с пегинтерферон алфа-2b*

В 5-петгодишно дългосрочно обсервационно проследяващо изпитване проучване са били включени 94 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С след лечение в многоцентрово изпитване. Шестдесет и трима от тях са били с траен отговор. Целта на проучването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайните негативни вирусологични резултати на негативитет върху клиничния изход резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти,

лекувани в продължение на 24 или 48 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В края на 5-годишния период, 85% (80/94) от всички участници и 86% (54/63) от тези с траен отговор са завършили проучването. По време на 5-годишното проследяване не е имало рецидив при педиатрични пациенти с ТВО.

#### *Ribavirin в комбинация с интерферон алфа-2b:*

В 5-годишно дългосрочно наблюдателно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в двете споменати по-горе многоцентрови изпитвания. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и Рибавирин води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване“ на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием на единична доза, рибавирин се абсорбира бързо (средно  $T_{max}$  = 1,5 часа), последвано от бърза фаза на разпределение и дължаща се фаза на елиминиране (времената на полурезорбция, полуразпределение и полуелиминиране на единична доза са съответно 0,05, 3,73 и 79 часа). Абсорбира се във висок процент, като приблизително 10 % от маркираната с изотоп доза се екскретира с фецеса. Въпреки това, абсолютната бионаличност е приблизително 45 %-65 %, което изглежда се дължи на *first pass* метаболизъм. Между дозата и  $AUC_{inf}$  след единична доза от 200 до 1 200 mg рибавирин има линейна зависимост. Обемът на разпределение е приблизително 5 000 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

### Разпределение

Транспортът на рибавирин в неплазмения компартмент е проучен най-подробно при еритроцитите и е установено, че се осъществява основно от равновесен нуклеозиден преносител от  $e_s$ -тип. Този вид преносител се експресира на практика върху всички клетки и може би е отговорен за големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението между концентрациите му в кръвта и плазмата е приблизително 60:1; по-голямото количество в кръвта се дължи на намиращия се в еритроцитите рибавирин под формата на рибавиринови нуклеотиди.

### Биотрансформация

Рибавиринът се метаболизира по два пътя: 1) чрез обратимо фосфорилиране; 2) чрез разграждане, което включва деривозиране и amidна хидролиза, при което като метаболит се получава триазолна карбоксилна киселина. И рибавиринът, и неговите метаболити – карбоксамид и триазолната карбоксилна киселина, се екскретират чрез бъбреците.

При рибавирин са доказани големи фармакокинетични вариации след единична перорална доза както между отделните индивиди, така и при един и същи индивид (приблизително 30 % вариации на  $AUC$  и  $C_{max}$  при един и същи индивид), което може да се дължи на интензивен *first pass* метаболизъм и на преминаването както в, така и извън кръвния компартмент.

### Елиминиране

При многократно дозиране рибавиринът кумулира в плазмата, като  $AUC_{12hr}$  при многократно дозиране е шест пъти по-голяма, отколкото при еднократен прием. След перорален прием на 600 mg два пъти дневно, стационарно състояние се достига след приблизително 4 седмици, със средни стационарни плазмени концентрации приблизително 2 200 ng/ml. След прекратяване на приема полуживотът му е приблизително 298 часа, което вероятно се дължи на бавното елиминиране от извънплазмения компартмент.

Преминване в семенната течност: Преминването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока, сравнение с тази в серума. Все пак, системната експозиция на партньорката след полов контакт с лекуван пациент е оценена и остава крайно ограничена, сравнение с терапевтичната концентрация на рибавирин в плазмата.

Въздействие на храната: Бионаличността след прием на единична перорална доза рибавирин се повишава при приемането ѝ с богата на мазнини храна ( $AUC_{0-12h}$  и  $C_{max}$  се увеличават със 70 %). Възможно е увеличената бионаличност при това проучване да се дължи на по-бавната абсорбция на рибавирин или на промененото pH. Клиничното значение на резултатите от това проучване на прием на единична доза не е изяснено. При пилотно клинично проучване на клиничната ефикасност пациентите бяха инструктирани да приемат рибавирин с храната, за да се постигне максимална плазмена концентрация.

Бъбречна функция: При пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин след еднократен перорален прием е различна (увеличени  $AUC_{0-12h}$  и  $C_{max}$ ) в сравнение с фармакокинетиката при здравите контроли (креатинин клирънс > 90 ml/минута). Това изглежда се дължи на намалението на тоталния телесен клирънс при тези пациенти. Концентрациите на рибавирин на практика не се влияят от хемодиализа.

Чернодробна функция: Фармакокинетиката на рибавирин след еднократен прием при пациенти с лека, умерена или тежка чернодробна недостатъчност (съответно клас A, B и C по Child-Pugh) са сходни с тези при здрави контроли.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години): Не е правена специална оценка на фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст. Все пак, в популационно проучване е установено, че възрастта не е ключов фактор в кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Популационен фармакокинетичен анализ беше направен въз основа на концентрациите в случайно взети проби от серум от четири клинични проучвания. Създаденият модел на клирънс показва, че основните променливи са телесното тегло, полът, възрастта и серумният креатинин. При мъже клирънсът е с около 20 % по-висок, отколкото при жени. Клирънсът се увеличава като функция от телесното тегло и при възраст над 40 години намалява. Ефектите на тези променливи върху клирънса на рибавирин изглежда са от ограничено клинично значение поради значителната остатъчна вариабилност, която моделът не взема предвид.

### Педиатрична популация:

#### *Рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b*

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на рибавирин с ПЕГ-интерферон алфа-2b при деца и юноши с хроничен хепатит C са изследвани в клинично изпитване.

При деца и юноши на лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b в доза според телесната повърхност - 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /седмица, логаритмично-трансформираното съотношение за оценка на експозицията по време на дозовия интервал дава предвиждане, че ще е с 58 % (90 % CI: 141-177 %) по-висока от наблюдаваната при пациенти на лечение в доза 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /седмица. В това изпитване фармакокинетиката на рибавирин (стандартизирана спрямо дозата) е била

сходна със съобщената от предшестващо изпитване на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b при деца и юноши и при възрастни пациенти.

#### Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на рибавирин капсули и интерферон алфа-2b при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 14**. Фармакокинетиката на рибавирин и интерферон алфа-2b (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

| <b>Таблица 14</b> Средни (% CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на интерферон алфа-2b и Рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С |                                                                       |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Параметър</b>                                                                                                                                                      | <b>Рибавирин</b><br>15 mg/kg/ден, разделен на<br>2 приема<br>(n = 17) | <b>Интерферон алфа-2b</b><br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3 пъти седмично<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (часове)                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                              | 5,2 (86)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                              | 3,275 (25)                                                            | 11 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                  | 29,774 (26)                                                           | 622 (48)                                                                      |
| Тотален телесен клирънс<br>l/h/kg                                                                                                                                     | 0,27 (27)                                                             | Не е изследван                                                                |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) за Рибавирин; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) за интерферон алфа-2b

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

**Рибавирин:** При всички животински видове, при които са правени проучвания, рибавирин е показал ембриотоксични и/или тератогенни ефекти при дози, значително по-ниски от препоръчаните за хора дози. Наблюдавани са малформации на черепа, челюстта, очите, челюстта, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се повишават с повишаване на дозата, а преживяемостта на зародишите и новородените намалява.

При проучване за ювенилна токсичност, проведено с новородени плъхове, получаващи от 7-и до 63-и ден след раждането си по 10, 25 и 50 mg/kg рибавирин, е установено доза-зависимо забавяне на темпа на растеж, което впоследствие води до малко по-ниско телесно тегло, по-малка дължина на тялото и по-малка дължина на костите. В края на възстановителния период преценените по гърбта и фемора разлики са били минимални, но общо взето статистически значими в сравнение с контролните екземпляри – за мъжки при всички дози, а при женски - при получаващите двете най-високи дози. Не са наблюдавани хистопатологични промени на костите. Не е установено въздействие на рибавирин върху невроповеденческото развитие, и половото съзряване. Постигнатите при новородени плъхове плазмени концентрации са по-ниски от плазмената концентрация при хора в терапевтична доза.

При животни основният токсичен ефект на рибавирин е върху еритроцитите. Скоро след началото на приложението се развива анемия, която обаче отзвучава бързо след прекратяване на приложението.

При 3- и 6-месечни проучвания при мишки за изследване на индуцираните от рибавирин ефекти върху тестисите и спермата, отклонения от страна на спермата бяха установени при дози от 15 mg/kg и по-големи. При животни подобна доза води до системна експозиция, значително по-ниска от тази при хора при терапевтична доза. При спиране на приложението на рибавирин на практика пълно възстановяване от рибавирин-индуцираната тестикуларна токсичност се наблюдава след един или два цикъла на сперматогенеза (вж. точка 4.6).

Изследванията на генотоксичността са показали, че рибавирин има известна генотоксична активност. При трансформационно изследване с клетъчна линия Balb/3T3 рибавирин показва *in vitro* активност. Генотоксична активност е установена с миша лимфомна клетъчна линия и при дози от 20 до 200 mg/kg при микронуклеарен тест при мишки. Доминантният леталният тест при плъхове е отрицателен, което говори, че ако възникнат при плъхове мутации, те не се предават чрез мъжката гамета.

Стандартните проучвания за канцерогенност при гризачи при ниска експозиция в сравнение с експозицията при хора при терапевтични дози (фактор 0,1 за плъхове и 1 за мишки) не показват канцерогенност на рибавирин. В допълнение, при 26-седмично проучване на канцерогенността при хетерозиготна по p53(+/-) миша линия, рибавирин не води до развитието на тумори при максималната толерирана доза от 300 mg/kg (фактор на плазмена експозиция приблизително 2,5 в сравнение с експозицията при хора). Тези проучвания показват, че е малко вероятно рибавирин да има канцерогенен ефект при хора.

Рибавирин плюс интерферон: При приложение в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, рибавирин не дава нежелани реакции, които не са наблюдавани преди това при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки. Основната свързана с лечението промяна е обратима лека до умерена анемия, чиято тежест е по-голяма в сравнение с предизвиканата при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Капсулно съдържимо:

Целулоза микрокристална,  
Лактоза монохидрат,  
Кроскармелоза натрий,  
Повидон.

Състав на капсулата:

Желатин,  
Титанов диоксид (E171).

Надпис върху капсулата:

Шеллак,  
Пропилен гликол,  
Амоняк, концентриран разтвор  
Жълт железен оксид (E172),  
Индиготин (E132),  
Титанов диоксид (E171).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Бутилки: 36 месеца

Блистери: 36 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Бутилки – Да не се съхраняват над 30 °C.

Блистери – Няма специални условия на съхранение.

## 6.5 Данни за опаковката

Ribavirin Mylan капсули са опаковани в:

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворена със защитена от деца (CR) полипропиленова (PP) капачка на винт.

Опаковки от 84, 112, 140 и 168 капсули.

Блистери:

Картонена кутия, съдържаща 56 или 168 твърди капсули в блистери от PVC/Aclar-алуминиево фолио

Еднодозови блистери:

Картонена кутия, съдържаща 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери от PVC/Aclar-алуминиево фолио

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Обединено кралство

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2010

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТКЪПОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Penn Pharmaceutical Services Ltd.  
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP2 3AA  
Обединено кралство  
или  
McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13  
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

ПДБ

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ribavirin Mylan 200 mg твърди капсули

Рибавирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg рибавирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56x1 твърди капсули

84x1 твърди капсули

112x1 твърди капсули

140x1 твърди капсули

168x1 твърди капсули

56 твърди капсули

56 твърди капсули

84 твърди капсули

112 твърди капсули

140 твърди капсули

168 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Бутилки – Да не се съхраняват над 30 °C.

Блистери – Няма специални условия за съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ribavirin Mylan твърди капсули

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА БУТИЛКАТА**

Бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ribavirin Mylan 200 mg твърди капсули  
Рибавирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка капсула съдържа 200 mg рибавирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ПАКЕТОВА**

84 твърди капсули  
112 твърди капсули  
140 твърди капсули  
168 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПУТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БАЙЛОВА АЗБУКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДНОДОЗОВИТЕ БЛИСТЕРИ**  
**PVC/Aclar®-Алуминий**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ribavirin Mylan 200 mg твърди капсули  
Рибавирин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**5. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

## Листовка: Информация за потребителя

### Ribavirin Mylan 200 mg твърди капсули рибавирин (ribavirin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички нежелани реакции, неописани в тази листовка. Виж точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ribavirin Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Ribavirin Mylan
3. Как да приемате Ribavirin Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ribavirin Mylan
6. Съдържание на опаковката и друга информация

#### 1. Какво представлява Ribavirin Mylan и за какво се използва

Ribavirin Mylan съдържа активното вещество рибавирин. Ribavirin Mylan спира размножаването на много видове вируси, включително вируса на хепатит С. Ribavirin Mylan не трябва да се използва без интерферон алфа-2b, т.е. Ribavirin Mylan не трябва да се използва самостоятелно.

##### Нелекувани преди това пациенти:

Ribavirin Mylan в комбинация с интерферон алфа-2b за инжекции се използва за деца над 3-годишна възраст и юноши, които преди не са били лекувани за хроничен хепатит С. За деца и юноши с телесно тегло под 47 kg, лекарството се предлага под формата на разтвор.

##### Възрастни пациенти с предшестващо лечение:

Комбинацията на Ribavirin Mylan и интерферон алфа-2b се използва при възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които са се повлияли от лечението само с алфа интерферон, но при които впоследствие болестта се е проявила отново.

Не е налична информация относно ефикасността и безопасността при употребата на Ribavirin Mylan с пегилиран или с други форми на интерферон (т.е. различен от алфа-2b).

#### 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ribavirin Mylan

Ribavirin Mylan не се препоръчва за употреба при пациенти под 3-годишна възраст.

##### **Не приемайте Ribavirin Mylan**

Ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас или детето, за което се грижите, **не приемайте Ribavirin Mylan и кажете на Вашия лекар, ако:**

- сте **алергични** към рибавирин или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- сте **бременна или възнамерявате да забременеете** (вижте раздел “Бременност, кърмене и фертилитет”).
- **кърмите.**
- през последните 6 месеца сте имали проблем със **сърцето.**
- имате сериозни заболявания, в резултат на които организмът Ви е отслабнал.
- имате тежко **бъбречно** заболяване и/или сте на хемодиализа.
- имате сериозно **чернодробно** заболяване с изключение на хроничен хепатит С.
- имате някакви **заболявания на кръвта**, като анемия (понижен брой на кръвните клетки), таласемия, сърповидна анемия.
- имате автоимунен хепатит или какъвто и да е друг проблем с **имунната система.**
- приемате лекарства, които потискат имунната Ви система (тя Ви предпазва от инфекции и някои други заболявания).

Деца и юноши не трябва да приемат комбинирана терапия с Ribavirin Mylan и алфа интерферон при наличие или данни за минали сериозни нервни или психични проблеми, като тежка депресия, мисли за самоубийство или опит за самоубийство.

Напомняне: Моля, прочетете точка “Не използвайте” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b, преди да започнете комбинирано лечение с това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да вземете Ribavirin Mylan

**Незабавно** потърсете медицинска помощ, ако по време на лечението развиете симптоми на тежка алергична реакция (например задух, хрипове или копривна треска).

Деца и юноши с телесно тегло под 47 kg:

Употребата на Ribavirin Mylan твърди капсули не се препоръчва. За деца над 3-годишна възраст и юноши с телесно тегло под 47 kg рибавирин може да се прилага под формата на перорален разтвор.

Трябва да **кажете на Вашия лекар**, ако Вие или детето, за което се грижите:

- сте възрастен, който има или сте имал тежко **нервно или психично заболяване**, объркване, загуба на съзнание, сте **мислили за самоубийство** или сте правили **опит за самоубийство**, или **имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици)**
- някога сте страдали от **депресия** или сте имали симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и тн.) по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4. „Възможни нежелани реакции“).
- сте жена в **детеродна** възраст (вижте раздел „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- сте **мъж** и партньорката Ви е в детеродна възраст (вижте раздел „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- имате сериозно предшестващо **сърдечно** заболяване или проблем със сърцето.
- сте на възраст над **65 години** или имате проблеми с **бъбреците**.
- имате или сте имали **сериозно заболяване**.
- имате проблеми с **щитовидната жлеза**.

По време на комбинирано лечение с Ribavirin Mylan и алфа интерферон има съобщения за **проблеми със зъбите и венците**, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това в хода на продължителното комбинирано лечение с Ribavirin Mylan и алфа интерферон се съобщава за **сухота в устата**, която може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи **повръщане**. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

По време на комбинирано лечение с Ribavirin Mylan и алфа интерферон при пациентите могат да се появят **проблеми с очите** или в редки случаи загуба на зрението. Ако получавате рибавирин в комбинация с алфа интерферон, трябва да Ви се направи първоначален очен преглед. На всеки пациент, който се оплаква от влошаване или загуба на зрението, трябва веднага да бъде направен обстоен очен преглед. При пациенти с предшестващи нарушения на зрението (напр. при диабетна или хипертонична ретинопатия) комбинираното лечение с рибавирин и алфа интерферон трябва да бъде съпътствано от периодични очни прегледи. Комбинираното лечение с рибавирин и алфа интерферон трябва да се преустанови, ако състоянието се влоши или се появят нови нарушения на зрението.

#### Деца и юноши

Ribavirin Mylan не се препоръчва за употреба при пациентите на възраст до 3 години. За деца на възраст над 3 години и юноши с телестно тегло под 47 kg има рибавирин перорален разтвор.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Предупреждения и предпазни мерки” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b, преди да започнете комбинирано лечение

#### Други лекарства и Ribavirin Mylan

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите приемате, наскоро се приемали или може да приемате други лекарства:

- получавате азатиоприн в комбинация с рибавирин и негигирирани интерферони алфа и затова може да сте изложени на повишен риск от развитие на тежки нарушения на кръвта.
- сте инфектирани едновременно с **Човешки Имунodefицитен Вирус (HIV-позитивни)** и **Вируса на Хепатит С (HCV)** и се лекувате с лекарства против HIV [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) и/или високоактивна антиретровирусна терапия (HAART)]:
  - Приемът на Ribavirin Mylan в комбинация с алфа интерферон и анти-HIV лекарствен(и) продукт(и) може да увеличи риска от лактацидоза, чернодробна недостатъчност и поява на отклонения в кръвните показатели (намаляване на броя на червените кръвни клетки, които доставят кислород, на някои бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, и на тромбоцитите - кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта).
  - Със **зидовудин** или **ставудин**, не е сигурно дали Ribavirin Mylan няма да повлияе действието на тези лекарства. Поради това редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че HIV инфекцията не прогресира. Ако прогресира, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се промени лечението Ви с Ribavirin Mylan. Освен това пациентите, лекувани със **зидовудин** и **рибавирин** в комбинация с **алфа интерферон**, могат да са с повишен риск от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и рибавирин в комбинация с алфа интерферони не се препоръчва.
  - Поради риска от развитие на лактацидоза (натрупване на млечна киселина в тялото) и панкреатит, използването на **рибавирин** и **диданозин** не се препоръчва, а употребата на **рибавирин** и **ставудин** трябва да се избягва.
  - Пациентите с коинфекция и напреднала чернодробна болест, които са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да са с повишен риск от влошаване на функцията на черния дроб. Добавяне на самостоятелно лечение с алфа интерферон или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази подгрупа пациенти.

Напомняне: Моля, прочетете точка “Други лекарства и Ribavirin Mylan” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b, преди да започнете комбинирано лечение с Рибавирин.

### Прием на Ribavirin Mylan с храни и напитки

Ribavirin Mylan трябва да се приема с храна. Вижте точка 3.

### Бременност, кърмене и фертилитет

#### Бременност

Ако сте **бременна**, не трябва да приемате Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan може да причини тежки увреждания на нероденото Ви дете (плода).

Както жените, така и мъжете трябва да вземат **специални предпазни мерки** при полов контакт, ако съществува каквато и да е възможност за забременяване:

- **Момиче** или **жена** в детеродна възраст:

Необходимо е да получите отрицателен резултат от тест за бременност преди началото на лечението, всеки месец по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

- **Мъже:**

Не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате **презерватив**. Това ще намали възможността за навлизане на рибавирин в организма ѝ. Ако Вашата партньорка не е бременна, но е в детеродна възраст, всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след края му трябва да си прави тест за бременност. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на 7 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си (вижте раздел „Не приемайте Ribavirin Mylan”).

#### Кърмене

Ако сте жена, която **кърми**, не трябва да приемате Ribavirin Mylan. Спрете кърменето, преди да започнете да се лекувате с Ribavirin Mylan.

#### Шофиране и работа с машини

Ribavirin Mylan не нарушава способността Ви за шофиране или работа с машини; интерферон алфа-2b обаче могат да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини. Затова не шофирайте и не работете с машини, ако усетите умора, сънливост или объркване в резултат на това лечение.

#### Ribavirin Mylan съдържа лактоза

Във всяка капсула Ribavirin Mylan се съдържа малко количество **лактоза**.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате **непоносимост към някои захари**, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### 3. Как да приемате Ribavirin Mylan

#### Обща информация за това как да приемате Ribavirin Mylan:

Ако детето, за което се грижите е на **възраст под 3 години**, не прилагайте.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Не приемайте по-висока доза от препоръчаната и не приемайте лекарството по-дълго от предписания период на лечение.

Вашият лекар ще определи точната доза Ribavirin Mylan, която трябва да приемате, въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите.

Ще Ви бъдат правени **стандартни кръвни изследвания**, за проследяване на кръвта, функцията на бъбреците и черния Ви дроб.

- Редовно ще Ви правят кръвни изследвания, което ще помогне на Вашия лекар да прецени дали лечението е ефикасно.
- В зависимост от резултатите от тези изследвания, Вашият лекар може да промени/коригира броя твърди капсули, които Вие или детето, за което се грижите, приемате, и да Ви предпише друг вид опаковка Ribavirin Mylan и/или да промени продължителността на лечението.
- Ако имате или развиете сериозни проблеми с бъбреците или черния дроб, лечението ще бъде прекратено.

Препоръчаната доза според телесното тегло на пациента е показана в таблицата по-долу.

1. Потърсете реда, който показва теглото на възрастния или детето/юношата.  
Напомняне: Ако детето е на възраст под 3 години, не прилагайте.
2. Вижте на същия ред колко твърди капсули трябва да вземете.  
Напомняне: Ако инструкциите на Вашия лекар са различни от количеството в таблицата по-долу, следвайте инструкциите на Вашия лекар.
3. Ако имате въпроси по отношение на дозировката, попитайте Вашия лекар.

| Ribavirin Mylan твърди капсули за перорално приложение – дозировка на база телесно тегло |                                      |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Ако <b>възрастният</b> тежи (kg)                                                         | Обичайна дневна доза Ribavirin Mylan | Брой капсули 200 mg                |
| < 65                                                                                     | 800 mg                               | 2 капсули сутрин и 2 капсули вечер |
| 65 – 80                                                                                  | 1 000 mg                             | 2 капсули сутрин и 3 капсули вечер |
| 81 – 105                                                                                 | 1 200 mg                             | 3 капсули сутрин и 3 капсули вечер |
| > 105                                                                                    | 1 400 mg                             | 3 капсули сутрин и 4 капсули вечер |

| Ако <b>детето/юношата</b> тежи (kg) | Обичайна дневна доза Ribavirin Mylan                | Брой капсули 200 mg                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|
| 47 – 49                             | 800 mg                                              | 1 капсула сутрин и 2 капсули вечер |
| 50 – 65                             | 800 mg                                              | 2 капсули сутрин и 2 капсули вечер |
| > 65                                | вижте дозата за възрастни и съответния брой капсули |                                    |

Приемете предписаната Ви доза през устата с вода и по време на хранене. Не дъвчете твърдите капсули. За деца или юноши, които не могат да преглъщат твърди капсули, рибавирин се предлага под формата на перорален разтвор.

Напомняне: Ribavirin Mylan се прилага единствено в комбинация с интерферон алфа-2b при инфекция с вируса на хепатит С. За по-пълна информация прочетете точка “Как да приемате” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b.

Лекарство, което съдържа интерферон, използвано в комбинация с Ribavirin Mylan, може да предизвика необичайна умора; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, правете го преди лягане.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Ribavirin Mylan**

Веднага уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**Ако сте пропуснали да приемете Ribavirin Mylan**

Ако сам си прилагате лечението или ако се грижите за дете, което приема Ribavirin Mylan в комбинация с интерферон алфа-2b, приемете/приложете пропуснатата доза възможно най-скоро същия ден. Ако е изминал цял ден, посъветвайте се с лекаря си. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Моля, прочетете точка „Възможни нежелани реакции” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b.

Както всички лекарства, това лекарство в комбинация с алфа интерферон може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички изброени нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага лечение.

##### **Психични нарушения и нарушения на централната нервна система:**

По време на комбинираното лечение с рибавирин и интерферон някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък кориятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

*Деца и юношите* са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с рибавирин и интерферон алфа. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

##### **Растеж и развитие (деца и юноши):**

По време на едногодишния период на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 1-12 години след приключване на лечението.

**Незабавно се свържете с Вашия лекар**, ако по време на комбинираното лечение с алфа интерферон забележите някоя от следните нежелани реакции:

- болка в сърдите или упорита кашлица; промяна в сърдечния Ви ритъм, припадъци,
- объркване, депресия, поява на мисли за самоубийство или агресивно поведение, опит за самоубийство, мисли за застрашаване живота на други хора,
- чувство за изтръпване или „мравучкане”,
- проблеми със съня, мисленето или концентрацията,
- силна болка в корема, черни или „катранени” изпражнения, поява на кръв в изпражненията или урината, болка в гърба или хълбоците,
- болезнено или затруднено уриниране,
- силен кръвоизлив от носа,
- висока температура или втрисане, появили се няколко седмици след началото на лечението,
- проблеми със зрението или слуха,
- тежък кожен обрив или зачервяване.

При комбинирано лечение с Ribavirin Mylan и лекарства с алфа интерферон **при възрастни**, се съобщава за следните нежелани реакции:

*Много чести:*(може да засегнат повече от 1 на 10 човека

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на определен тип бели кръвни клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- затруднена концентрация, чувство за тревожност или нервност, промени в настроението, потиснатост или раздразнимост, чувство на умора, трудно заспиване или поддържане на съня,
- кашлица, сухота в устата, фарингит (възпалено гърло),
- диария, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, гадене, втрисане, вирусна инфекция, повръщане, слабост,
- загуба на апетит, загуба на тегло, болка в корема,
- суха кожа, опадане на косата, дразнене, болка или зачервяване на мястото на инжектиране, сърбеж, болка в мускулите, мускулни болки, болка в ставите и мускулите, обрив.

*Чести:*може да засегнат до 1 на 10 човека

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, намаляване на броя на определен тип бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, които се борят с причинителите на инфекции, понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми), повишаване на нивото на кръвната захар или млъчната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта, тежка анемия,
- гъбични или бактериални инфекции, плач, тревожност, амнезия, нарушение на паметта, нервност, необичайно поведение, агресивно поведение, гняв, чувство на обърканост, незаинтересованост, умствено нарушение, промени в настроението, необичайни сънища, желание за самонараняване, сънливост, трудно поддържане на съня, сексуална незаинтересованост или нарушена сексуална активност, световъртеж (виене на свят),
- замъглено или необичайно зрение, дърпане на очите или болка или инфекция, сухота в очите или съзене от очите, промени в гласа или гласа, шум в ушите, ушна инфекция, болка в ушите, херпес, промяна във вкуса, загуба на вкуса, кървене от венците или афти в устата, усещане за парене на езика, възпаление на езика, възпалени венци, проблеми със зъбите, мигрена, инфекции на дихателните пътища, синусит, кървене от носа, суха кашлица, ускорено дишане или задух, запушен нос или хрема, жажда, нарушение на зъбите,
- сърдечен шум (необичайни сърдечни тонове), гръдна болка или дискомфорт, отпадналост, неразположение, зачервяване на лицето, повишено потене, непоносимост към топлина усилено потене, понижаване или повишаване на кръвното налягане, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- подуване, запек, лошо храносмилане, газове, повишен апетит, раздразнено дебело черво, възпаление на простатата, жълтеница (пожълтяване на кожата), редки изпражнения, болка в лявото подребрис, увеличен черен дроб, „разстроено”стомах, честа нужда от уриниране, отделяне на повече урина от обичайното, инфекция на пикочните пътища, промяна на урината, болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка или продължителна менструация, болезнена менструация, нарушения на яйчниците или на вагината, болка в гърдите, проблем с ерекцията,
- промяна в структурата на космите, акне, артрит, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа, евентуално – със секретирани лезии), копривна треска, повишена или понижена чувствителност при допир, нарушения на ноктите, мускулни спазми, изтръпване или чувство за „мравучкане”, болка в крайниците, болка в мястото на инжектиране, болки в ставите, треперене на ръцете, псориазис, отоци на дланите и глезените, чувствителност към слънчевата светлина, надигнат петнист обрив, зачервяване или други проблеми с кожата, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), напрежение в мускулите, тумор (неуточен), нестабилна походка, нарушения на водно-електролитния баланс.

*Нечести: може да засегнат до 1 на 100 човека*

- чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи,
- сърдечен удар, пристъп на паника,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството,
- възпаление на панкреаса, болка в костите, захарен диабет,
- слабост в мускулите.

*Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 човека*

- гърчове (конвулсии),
- пневмония,
- ревматоиден артрит, проблеми с бъбреците,
- тъмни изпражнения или поява на кръв в изпражненията, силна коремна болка,
- саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли),
- васкулит.

*Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 човека*

- самоубийство.
- инсулт (мозъчно-съдови инциденти).
- 

*Нежелани реакции с неизвестна честота:*

- мисли за застрашаване живота на други хора,
- мания (прекален или неоснован ентусиазъм),
- перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), перикарден излив [събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце].
- промяна в цвета на езика

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

При комбинирано лечение с Ribavirin Мува и лекарство с интерферон алфа-2b при деца и юноши се съобщава за следните нежелани реакции:

*Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 човека*

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на броя на неутрофилите (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми),
- чувство за потиснатост или раздразнимост, гадене, неразположение, промяна в настроението, умора, трудно заспиване или поддържане на съня, вирусни инфекции, слабост,
- диатеза, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, загуба или повишаване на апетита, загуба на тегло, забавяне в темпа на растеж (ръст и тегло), болка в дясното подребрие, фарингит (възпалено гърло), втрисане, болка в корема, повръщане, суха кожа, опадане на косата, дразнене, болка или зачервяване на мястото на инжектиране, сърбеж, болка в мускулите, мускулни болки, болка в ставите и мускулите, обрив.

*Чести: може да засегнат до 1 на 10 човека*

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене,
- повишаване на нивото на триглицеридите в кръвта, повишаване на нивото на пикочната киселина в кръвта (като при подагра), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в нервност, непоносимост към топлина, повишено потене, загуба на тегло, сърцебиене, тремор),

- тревожност, гняв, агресивно поведение, поведенчески разстройства, затруднена концентрация, емоционална лабилност, припадъци, чувство на безпокойство или нервност, усещане за студ, усещане за обърканост, неспокойство, сънливост, липса на заинтересованост или внимание, промени в настроението, болка, нарушения на съня, ходене на сън, опит за самоубийство, трудно поддържане на съня, необичайни сънища, желание за самонараняване,
- бактериални инфекции, настинка, гъбични инфекции, нарушения на зрението, сухота в очите или повишено сълзене, ушна инфекция, дразнене на очите или болка или инфекция, промяна във вкуса, промяна в гласа, херпес, кашлица, възпаление на венците, кървене от носа, дразнене на носа, болка в устата, фарингит (възпалено гърло), учестено дишане, инфекции на дихателните пътища, напукване на устните и ъгълчетата на устата, задух, синусит, кихане, афти в устата, възпаление на езика, запушен нос или хрема, болка в гърлото, зъбобол, абсцеси на зъбите, заболявания на зъбите, световъртеж (виене на свят), слабост,
- гръдна болка, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- нарушена чернодробна функция,
- киселини, болка в гърба, нощно напикаване, запек, нарушения на хранопровода или дебелото черво, инконтиненция, повишен апетит, възпаление на лигавицата на стомаха и червата, „разстроен” стомах, редки изпражнения,
- нарушения на уринирането, инфекции на пикочните пътища,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, вагинални нарушения, възпаление на вагината, болка в тестисите, развитие на вторични мъжки полови белези,
- акне, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбеща и суха кожа с вероятни лезии), повишена или понижена чувствителност при допир, повишено потене, повишен мускулен тонус, напрежение в мускулите, дразнене или сърбеж на мястото на инжектиране, болка в крайниците, нарушения на ноктите, изтръпване или „мравучкане”, бледа кожа, надигнат петнист обрив, треперене на ръцете, зачервяване на кожата и нарушения на кожата, промяна в цвета на кожата, чувствителност на кожата към слънчевата светлина, разраняване на кожата, поява на отоци в резултат на задържане на вода, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), тремор, тумор (неуточнен).

*Нечести: може да засегнат до 1 на 100 човека*

необичайно поведение, емоционално нарушение, страх, кошмари,

- кървене на лигавицата на вътрешната страна на клепачите, замъглено зрение, сънливост, непоносимост към светлина, сърбеж в очите, болка в лицето, възпаление на венците,
- гръден дискомфорт, затруднено дишане, инфекция на белите дробове, дискомфорт в носа, пневмония, хриптели,
- ниско кръвно налягане,
- увеличен черен дроб,
- болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), обрив с образуване на мехури (херпес зостер), понижена чувствителност при допир, мускулни потрепвания, болезнена кожа, бледост, белене на кожата, зачервяване, подуване.

И при възрастни, деца и юноши има също така съобщения за опит за самонараняване.

Ribavirin Mylan в комбинация с алфа интерферон може също да доведе до:

- апластична анемия, аплазия на червените кръвни клетки (заболяване, при което организмът спира или намалява производството на червени кръвни клетки); това води до тежка анемия, чиито симптоми включват необичайна умора и липса на енергия,
- халюцинации,
- инфекция на горните и долните дихателни пътища,
- възпаление на панкреаса,
- тежки обриви, които може да са свързани с образуване на мехури в устата, носа, очите и лигавиците на други органи (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън),

токсична епидермална некролиза (образуване на мехури и излющване на външния слой на кожата).

Следните други нежелани реакции също са били съобщени при комбинарането на Ribavirin Mylan с лекарство с интерферон алфа:

- непривични мисли, чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи, промяна в умственото състояние, дезориентация,
- ангиоедем (оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, който може да причини затруднения при преглъщане или дишане), инсулт (мозъчносъдови инциденти),
- синдром на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, засягащо очите, кожата, мембраните във вътрешното ухо и обвивките на главния и гръбначния мозък),
- бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, засягаща целия организъм, непрестанна кашлица,
- проблеми с очите, включително увреждане на ретината, ретинална артериална оклузия, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото и ретинални ексудати (бели отлагания върху ретината),
- увеличаване на обиколката на корема, киселини, затруднено изхождане или болезнено изхождане,
- остри реакции на свръхчувствителност, включително и уртикария (коптивна треска), кръвонасядания, силна болка в крайниците, краката или бедрата, намален обем на движенията, скованост, саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли).

Ribavirin Mylan в комбинация с интерферон алфа-2b може също да доведе до поява на:

- тъмна, мътна или необичайно оцветена урина,
- затруднено дишане, промяна в сърдечната дейност, гръдна болка, болка в лявата ръка, болка в челюстта,
- загуба на съзнание,
- загуба на контрол, отпускане или загуба на сила на лицевите мускули, загуба на чувствителност,
- загуба на зрение.

**Ако развиете някой от тези симптоми, Вие или човекът, който се грижи за вас, трябва незабавно да повикате лекар.**

При пациентите, коинфектирани с HCV/HIV, получаващи Ribavirin Mylan в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b има повишен риск от развитие на лактацидоза, чернодробна недостатъчност и аномалии на кръвта (понижаване броя на червените или белите кръвни клетки, които са борят с инфекциите, или на клетките, които участват в съсирването на кръвта, наречени тромбоцити).

При пациенти, коинфектирани с HCV/HIV, получаващи Ribavirin в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b се проявяват и следните нежелани реакции: млечница в устата (кандидоза), промени в количеството и разпределението на мастите в организма, намаляване броя на белите кръвни клетки, понижен апетит, повишаване на гама-глутамилтрансферазата (ензим, който се произвежда от черния дроб, показващ начално увреждане на чернодробните клетки), болка в гърба, повишено количество амилаза (ензим, който се намира в кръвта) и млечната киселина, хепатит, повишена липаза (ензимът, необходим за усвояването и смилането на храната в тънките черва) и болка в крайниците.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за

съобщаване, посочена в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +3528903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Ribavirin Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху на кутията, бутилката или блистера след „Годен до (EXP):” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не съхранявайте бутилките над 30 °C.

Няма специални условия за съхранение на капсулите, опаковани в блистери.

Не използвайте това лекарство, без да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако забележите промяна във външния вид на твърдите капсули.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или заедно с битовите отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които не са ви необходими. Тези мерки ще спомогнат за опазването на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и друга информация

### Какво съдържа Ribavirin Mylan

- Активното вещество е рибавирин. Всяка твърда капсула съдържа 200 mg рибавирин.
- Другите съставки са крокскармелоза натрий, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, провидон. Съставът на капсулата съдържа желатин и титанов диоксид (E171). Надписът върху капсулата съдържа шеллак, пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор, оцветители (E172, E132, E171).

### Как изглежда Ribavirin Mylan и какво съдържа опаковката

Ribavirin Mylan са бели, непрозрачни твърди капсули, напечатани със зелено мастило.

Ribavirin Mylan твърди капсули се предлага в различни опаковки:

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворена със защитена от деца (CR) полипропиленова (PP) капачка на винт. Опаковки от 84, 112, 140 и 168 капсули.

Блистери:

Картонена кутия, съдържаща 56 или 168 твърди капсули в PVC/Aclar® – блистери от алуминиево фолио

Еднодозови блистери:

Картонена кутия, съдържаща 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 твърди капсули в PVC/Aclar – перфорирани еднодозови блистери от алуминиево фолио

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата за Вас опаковка.

## Притежател на разрешението за употреба и производител

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Обединено кралство

## Производител

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

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Ceská republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠIE  
Τηλ: +30 210 9936410

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska** Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard  
Laboratories

Tel: 1800 272 272  
or +353 (0)1 832 2250

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +357 24656165

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-4160 03

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно одобрение на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

#### Приложение IV

Научни заключения и основания, препоръчващи промяна в условията на Разрешението за употреба

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за Ribavirin-съдържащи лекарствени продукти, научните заключения на PRAC са както следва:

Този период на докладване на PSUSA включва едногодишен период с крайна дата за събиране на данни до 24 юли 2013.

ПРУ е извършил анализ на сигнал за хиперпигментация на езика, както е изискано в предходния ПАДБ за Ribavirin. Броят на съобщените досега случаи на пигментиране на езика при употреба на рибавирин и/или пегинтерферон алфа 2b, е значителен, въпреки че някои от тях не са достатъчно добре документирани. В литературата като цяло са съобщавани случаи на положително повлияване след спиране на антивирусната терапия (с бавно отшумяване на симптомите), което подкрепя причинно-следствената връзка с лекарствената терапия. Този анализ доведе до заключението, че двойната терапия с рибавирин и пегинтерферон може да предизвика пигментиране на езика. Ето защо PRAC препоръчва да се включи тази нежелана реакция в точка 4.8 на КХП за пероралните продукти, съдържащи рибавирин. Етикетката за пациента трябва да се актуализира съответно.

В допълнение, отбелязано е, че в продуктовата информация на всички рибавирин-съдържащи продукти трябва да бъдат включени следните нежелани реакции: тинитус, хипотония, васкулит и мозъчно-съдова исхемия. Така PRAC препоръчва тези нежелани реакции да се добавят към продуктовата информация на тези продукти, които не ги съдържат.

CHMP е съгласен с научните заключения на PRAC.

## Основания, препоръчващи промяна в условията на Разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за Ribavirin-съдържащите лекарствени продукти, CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество Ribavirin, е благоприятно при спазване на предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба.