

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рибавирин Teva 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Рибавирин Teva съдържа 200 mg рибавирин (ribavirin).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бели, непрозрачни и напечатани със синьо мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рибавирин Teva, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, CHC) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Рибавирин Teva, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (CHC) при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи и юноши), без предходно лечение и без чернодробна декомпенсация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Рибавирин Teva трябва да се използва в комбинирана терапия, както е описано в точка 4.1.

Моля, консултирайте се със съответната Кратката характеристика на продукта (КХП) на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva за допълнителна информация относно предписване на този продукт и за допълнителни препоръки относно дозировката при едновременно приложение с Рибавирин Teva.

Рибавирин Teva капсули трябва да се приемат перорално всеки ден в два отделни приема (сутрин и вечер) с храна.

Възрастни:

Препоръчителната доза и продължителността на приема на Рибавирин Teva зависят от теглото на пациента и от лекарствения продукт, използван в комбинация. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, използвани в комбинация с Рибавирин Teva. В случай, че не е направена специална препоръка за дозата, трябва да се приложи следната доза: Тегло на пациента: < 75 kg = 1 000 mg и > 75 kg = 1 200 mg.

Педиатрична популация:

Липсват данни при деца на възраст под 3 години.

Забележка: За пациенти с тегло < 47 kg или такива, които не могат да поглъщат капсулите, има рибавирин под формата на перорален разтвор и трябва да се използва при необходимост.

Дозирането на рибавирин при деца и юноши зависи от телесното тегло на пациента. Например дозирането в зависимост от телесното тегло, прилагано при комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показано в **Таблица 1**. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствения продукт, прилагани в комбинация с рибавирин, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководството за дозиране на рибавирин, предоставено в **Таблица 1**.

Таблица 1 Дозиране на рибавирин в зависимост от телесното тегло, когато се използва в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при педиатрични пациенти		
Телесно тегло (kg)	Дневна доза рибавирин	Брой капсули от 200 mg
47 – 49	600 mg	3 капсули ^a
50 – 65	800 mg	4 капсули ^b
> 65	Виж препоръките за дозиране при възрастни	

a: 1 сутрин, 2 вечер

b: 2 сутрин, 2 вечер

Корекция на дозата при нежелани реакции

Корекция на дозата за възрастни

Намаляването на дозата рибавирин зависи от първоначалната дозировка на рибавирин, която зависи от лекарствения продукт, прилаган в комбинация с рибавирин.

Ако пациент има сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с рибавирин, дозата рибавирин трябва да се промени или приемът да се преустанови, ако е приложимо, до изчезване на нежеланата реакция, или до намаляване на теглото.

В **Таблица 2** са представени препоръки за корекции на дозата и преустановяване на приема в зависимост от концентрацията на хемоглобин, сърдечния статус и концентрацията на индиректен билирубин на пациента.

Таблица 2 Овластяване на нежелани реакции		
Лабораторни стойности	Намалете дозата рибавирин*, ако:	Преустановете приема на рибавирин, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	Понижаване на хемоглобина с ≥ 2 g/dl по време на който и да е 4-седмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата)	< 12 g/dl въпреки 4 седмици лечение с понижена доза
Билирубин – индиректен	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (възрастни)

* При пациенти, приемащи доза 1 000 mg (< 75 kg) или 1 200 mg (> 75 kg), дозата рибавирин трябва да се намали до 600 mg дневно (прием на една капсула 200 mg сутрин и две капсули 200 mg вечер). Ако отклонението отзвучи, прилагането на рибавирин може да се възстанови на 600 mg дневно и след това, по преценка на лекуващия лекар, да се увеличи до 800 mg дневно. Все пак връщането към по-висока доза не е препоръчително.

При пациенти, приемащи доза 800 mg (< 65 kg), 1 000 mg (65-80 kg), 1 200 mg (81-105 kg) или 1 400 mg (> 105 kg), 1-то намаляване на дозата рибавирин е с 200 mg дневно (с изключение на пациентите с доза 1 400 mg, при тях намаляването трябва да бъде с 400 mg дневно). Ако е необходимо 2-то намаляване на дозата рибавирин е с още 200 mg/ден. Пациенти, при които дозата

рибавирин е намалена на 600 mg дневно, приемат една капсула от 200 mg сутрин и две капсули от 200 mg вечер.

В случай на сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин, се консултирайте със съответната КХП на тези лекарствени продукти, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководствата за корекция на дозата и/или преустановяване на приема на рибавирин, описани в **Таблица 2**.

Корекция на дозата при педиатрични пациенти

Намаляването на дозата при педиатрични пациенти без сърдечно заболяване следва същите препоръки по отношение на нивата на хемоглобин, както при възрастни пациенти без сърдечно заболяване (**Таблица 2**).

Липсват данни за педиатрични пациенти със сърдечно заболяване (вж. точка 4.4).

Таблица 3 предоставя препоръки за преустановяване на приема в зависимост от концентрацията на индиректен билирубин при пациента.

Таблица 3 Овластяване на нежелани реакции	
Лабораторни стойности	Преустановете приема на рибавирин, ако:
Билирубин - индиректен	> 5 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b)
	> 4 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с пегинтерферон алфа-2b)

Специални популации

Старческа възраст (възраст \geq 65 години)

Не се наблюдава значимо влияние на възрастта върху фармакокинетиката на рибавирин. Както при по-млади пациенти, бъбречната функция трябва да се изследва преди приема на рибавирин (вж. точка 5.2).

Педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши)

Рибавирин може да се използва в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b (вж. точка 4.4). Изборът на лекарствена форма на рибавирин зависи от индивидуалните особености на пациента.

Безопасността и ефективността на рибавирин, прилаган едновременно с директно-действащи антивирусни средства при тези пациенти, не са установени. Липсват данни.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин, за допълнителни препоръки относно дозирането при едновременно приложение.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция, фармакокинетиката на рибавирин е променена поради намалението на привидния креатининов клирънс при тези пациенти (вж. точка 5.2). Поради това, при всички пациенти преди започване на лечението с рибавирин се препоръчва да се оцени бъбречната функция. Възрастните пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) трябва да приемат редуващи се дневни дози от 200 mg и 400 mg. Възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от < 30 ml/минута) и пациенти с терминален стадий на бъбречна недостатъчност (End Stage Renal Disease, ESRD) или на хемодиализа трябва да приемат рибавирин 200 mg дневно. В **Таблица 4** са представени препоръки за корекция на дозата при пациенти с бъбречна дисфункция..

Пациенти с увредена бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани във връзка с риск от развитие на анемия. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

Таблица 4 Промяна на дозата в случай на бъбречно увреждане при възрастни пациенти	
Креатининов клирънс	Доза рибавирин (дневно)
30 до 50 ml/минута	Редуване на дозите, 200 mg и 400 mg през ден
Под 30 ml/минута	200 mg дневно
Хемодиализа (ESRD)	200 mg дневно

Чернодробно увреждане

Не е установено фармакокинетично взаимодействие между рибавирин и чернодробната функция (вж. точка 5.2). За употреба при пациенти с декомпенсирана цироза вижте съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин.

Начин на приложение

Капсулите Рибавирин Teva трябва да се прилагат перорално с храна.

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 с детероден потенциал не трябва да се започва лечение с рибавирин, ако непосредствено преди това не е получен отрицателен резултат от тест за бременност.
- Кърмене.
- Анамнеза за тежко съществуващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните шест месеца (вж. точка 4.4).
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva относно противопоказания, специфични за тези продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рибавирин трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти (вж. точка 5.1). Моля, консултирайте се с КХП на (пег)интерферон алфа за подробности относно препоръките за наблюдение и овладяване на нежеланите реакции, изброени по-долу, и относно други предпазни мерки, свързани с (пег)интерферон алфа, преди да започнете лечението.

Налице са няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение с рибавирин и (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Тежки психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, суицидни идеи, суицидни опити и агресивно поведение, и т.н)
- Инхибиране на растежа при деца и юноши, което може да е необратимо при някои пациенти
- Повишени нива на тиреостимулиращия хормон (thyroid stimulating hormone, TSH) при деца и юноши
- Тежки очни заболявания
- Дентални и пародонтални заболявания

Педиатрична популация

При взимането на решение да не се отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зряла възраст, е важно да се вземе предвид, че тази комбинирана терапия води до инхибиране на растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема за всеки отделен случай.

Хемолиза

В клиничните изпитвания, при 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е било наблюдавано понижаване на хемоглобина до < 10 g/dl. Макар рибавирин 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 болест, или и двете. Поради това рибавирин 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 предшестващи или настоящи ритъмни нарушения, трябва да бъдат под строг контрол. При пациентите с предшестващи сърдечни заболявания се препоръчва преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Сърдечните аритмии (главно надлъжни) обикновено се повлияват от конвенционална терапия, но може да се наложи прекратяване на лечението. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Тератогенен риск

Преди началото на лечението с рибавирин лекарят трябва изчерпателно да информира както мъжете, така и жените, относно тератогенния риск, свързан с приема на рибавирин, за необходимостта от ефективна и продължителна контрацепция, вероятността контрацептивните методи да са неуспешни и за възможните последици от бременност, настъпила по време на или след лечението с рибавирин (вж. точка 4.6). За информация относно лабораторно проследяване на бременността, моля, вижте Лабораторни изследвания.

Остра свръхчувствителност

При развитие на остра реакция на свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия), лечението с рибавирин трябва незабавно да бъде прекратено и да се започне необходимото според случая лечение. Препоръчват се обриви не налагат спиране на лечението.

Чернодробна функция

Всички пациенти, при които в хода на лечението се развият значими нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат под строг контрол. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин, за препоръки относно преустановяване на приема или корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на рибавирин са различни при пациентите с бъбречна дисфункция поради понижения привиден клирънс при тези пациенти. Поради това се препоръчва да се прави оценка на бъбречната функция на всички пациенти, преди да започне приема на рибавирин. Поради значимо повишаване на плазмените концентрации на рибавирин при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, се препоръчва корекция на дозата на рибавирин при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/минута. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Концентрациите на хемоглобин трябва внимателно да се проследяват по време на лечението и да се направи корекция, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

Възможност за екзацербация на имunosупресията

В литературата се съобщава за панцитопения и потискане на костния мозък, проявяващи се три до седем седмици след приложение на пегинтерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е била обратима в рамките на 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не се е проявила отново при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

HCV/HIV коинфекция

Митохондриална токсичност и лактатна ацидоза: При HIV-положителни пациенти, които са коинфектирани с HCV и се лекуват с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) (особено ddI и d4T), трябва да се подхожда с повишено внимание, ако при тях се провежда и лечение с интерферон алфа/рибавирин. При HIV-позитивните пациенти, особено тези на включваща NRTI схема, при едновременно приемане на рибавирин, лекарят трябва внимателно да следи за белези на митохондриална токсичност и лактатна ацидоза. За повече подробности вижте точка 4.5.

Чернодробна декомпенсация при пациенти с HCV/HIV коинфекция с напреднала цирроза

Пациентите с коинфекция и напреднала цирроза, които са на комбинирана антиретровирусна терапия (combined anti-retroviral therapy, cART), може да са с повишен риск от чернодробна декомпенсация и смърт. Други изходни фактори при пациенти с коинфекция, които могат да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация са лечение с диданозин и повишени серумни концентрации на билирубин.

Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (antiretroviral, ARV) и анти-HCV лекарствени продукти, трябва да бъдат под строг контрол, като се следи скорост по Child-Pugh по време на лечението. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин за препоръки относно прекъсване на приема или корекция на дозата. При пациенти, които развиват чернодробна декомпенсация, лечението за HCV трябва незабавно да бъде прекратено, а ARV терапията да бъде преразгледана.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин и cART, може да има повишен риск от развитие на хематологични нарушения (като неутропения, тромбоцитопения и анемия), в сравнение с пациенти с моноинфекция с HCV. Макар че повечето от тях могат да се овладее с намаляване на дозата, в тази популация от пациенти хематологичните показатели трябва внимателно да се проследяват (вж. точка 4.2, “Лабораторни изследвания” и точка 4.8).

При пациенти лекувани с рибавирин и зидовудин, има повишен риск от развитие на анемия; затова не се препоръчва едновременна употреба на рибавирин и зидовудин (вж. точка 4.5).

Пациенти с нисък брой на CD4

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, с брой на CD4 под 200 клетки/ μ l (N = 25), данните за ефикасността и безопасността са ограничени. Поради това, при лечение на пациенти с нисък брой на CD4 се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните, специфични за всеки един лекарствен продукт токсични прояви и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриване на профилите на токсичност на тези лекарства с рибавирин.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението, при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични, биохимични изследвания (пълна кръвна картина [ПКК], диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, серумен креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина) и тестове за бременност. Следните стойности могат да се приемат като препоръчителни гранични стойности при започване на лечението с рибавирин при деца и юноши:

Хемоглобин	Възрастни: ≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже) Деца и юноши: ≥ 11 g/dl (момичета); ≥ 12 g/dl (момчета)
------------	--

Лабораторните изследвания трябва да се правят на 2-та и 4-та седмица от началото на

лечението, след което по клинични показания. Периодично по време на лечението трябва да се измерва нивото на HCV-RNA (вж. точка 4.2).

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

Помощно(и) вещество(а)

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 са показали, че рибавирин не се метаболизира от цитохром P450. Рибавирин не инхибира ензимите на цитохром P450 системата. От изпитванията за токсичност няма данни, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Затова вероятността за P450 ензимно-свързани взаимодействия е минимална.

Поради инхибиращото действие върху инозин монофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP). Това е било 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 и азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременната 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 изпитвания за взаимодействията на рибавирин с други лекарствени продукти, с изключение на пегинтерферон алфа-2b, интерферон алфа-2b и антиациди.

Във фармакокинетично изпитване с многократни дози, не са били установени фармакокинетични взаимодействия между рибавирин и пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b.

Антиациди

Бионаличността на на 600 mg рибавирин е била намалена при едновременното приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий или симетикон; AUC_{0-24} намалява с 14 %. Възможно е понижаването на бионаличността в това изпитване да се дължи на забавеното преминаване на рибавирин или на промяната на рН. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози

Употребата на нуклеозидни аналози самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитието на лактатна ацидоза. Фармакологично рибавирин повишава нивото на фосфорилираните метаболити на пурина *in vitro*. Това може да повиши риска от развитие на лактатна ацидоза индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Едновременното приложение на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактатна ацидоза 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 терапевтичната схема използвана за лечение на HIV, макар че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва, поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече съществуваща анемия, трябва да се обмисли замяната на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за зидовудин-индуцирана анемия.

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

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

Литературните данни за едновременното приложение на абакавир и рибавирин са противоречивии. Някои данни подсказват, че пациентите с коинфекция с HIV /HCV, които са на лечение с ART съдържаща абакавир, може да са с риск от по-ниска честота на отговор към лечението с пегилиран интерферон/рибавирин. При едновременното приложение на двете лекарства е необходима предпазливост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Пациенти жени

Рибавирин 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 рибавирин не трябва да 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 (вж. точка 4.4). 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 за плода при рибавирин (вж. точка 4.4).

Пациенти мъже и техните партньорки

Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяването на партньорките на мъже, приемащи рибавирин (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3). Рибавирин кумулира интрацелуларно и очисването на организма от него става много бавно. Не е известно дали съдържащият се в кърмата рибавирин упражнява потенциалните си тератогенни или генотоксични ефекти върху човешкия ембрион/фетус. Макар че данните от 300 проспективно проследени бременности, при които бащата е с експозиция на рибавирин не показват повишен риск от малформации в сравнение с общата популация, нито пък развитието на някакъв специфичен тип малформации, както пациентите мъже, така и 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 рибавирин. През този период трябва да се правят рутинни ежемесечни тестове за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив, за да се намали контактът на партньорката им с рибавирин.

Бременност

Употребата на рибавирин по време на бременност е противопоказана. В хода на предклинични проучвания рибавирин е показал тератогенност и генотоксичност (вж. точки 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали рибавирин се екскретира в кърмата. Поради риска от нежелани реакции при кърмачетата, преди започване на лечението кърменето трябва да бъде прекратено.

Фертилитет

Предклинични данни

- Фертилитет: В изпитвания при животни е установено, че ефектите на рибавирин върху сперматогенезата са обратими (вж. точка 5.3).
- Тератогенност: При всички животински видове, при които са проведени съответни изпитвания, е доказан значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал за рибавирин при дози 1/20 от препоръчителната доза при хора (вж. точка 5.3).
- Генотоксичност: Рибавирин индуцира генотоксичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рибавирин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини; прилаганите едновременно с него други лекарствени продукти може да влияят. Поради това пациенти, при които се появи уморяемост, сомнолентност или обърканост по време на лечението, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Същественият проблем с безопасността на рибавирин е хемолитична анемия, която възниква в първите седмици от началото на терапията. Свързаната с приема на рибавирин хемолитична анемия може да доведе до нарушение на сърдечната дейност и/или влошаване на съществуващо сърдечно заболяване. При някои пациенти се наблюдава също повишаване на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолиза.

Информацията относно нежеланите реакции, изброени в тази точка, е получена предимно в хода на клинични изпитвания и/или са използвани данни от спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции при употребата на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с рибавирин, за допълнителна информация относно нежеланите реакции, съобщавани при приема на тези продукти.

Възрастни:

Двойна терапия с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b

Безопасността на рибавирин е оценена въз основа на данните от четири клинични изпитвания при пациенти, без предишна експозиция на интерферон (нелекувани с интерферон пациенти): в две от тях е проучван рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b, а в другите две - рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b.

Съществува 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 от време, в сравнение с описания по-долу профил на безопасност.

Табличен списък на нежеланите реакции при възрастни

Нежеланите реакции описани в **Таблица 5** 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 постмаркетингови данни. В **Таблица 5** са изброени и определен брой нежелани реакции, обикновено приписвани на лечението с интерферон, но съобщавани при лечение на хепатит С (в комбинация с рибавирин). За нежелани реакции, които могат да бъдат приписвани на монотерапия с интерферони, справка се прави с КХП на пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b. В рамките на системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/100$); 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. При всяко групиране в зависимост от

честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на рибавирин в комбинация с пегилиран интерферон алфа 2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусни инфекции, фарингити
Чести:	Бактериални инфекции (включително сепсис), гъбични инфекции, грип, инфекции на дихателните пътища, бронхит, херпес симплекс, синусит, средноотит, ринит, инфекции на пикочните пътища
Нечести:	Инфекции на долните дихателни пътища
Редки:	Пневмонии*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и цисти)	
Чести:	Неоплазми – неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфатична патология, лимфопения
Много редки:	Апластична анемия*
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Лекарствена свръхчувствителност
Редки:	Саркоидоза*, ревматоиден артрит (ново появил се или влошаване на вече съществуващ)
С неизвестна честота	Синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, системен лупус еритематозес, васкулити, остри реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Редки:	Диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, дехидратация, повишен апетит
Нечести:	Захарен диабет, хипертриглицеридемия*
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, безсъние, тревожност, емоционална лабилност, безсъние
Чести:	Суицидни мисли, психози, агресивно поведение, объркване, възбуда, гняв, промени в настроението, необяснимо поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Опити за самоубийство, панически атаки, халюцинации
Редки:	Биполярно разстройство*
Много редки:	Самоубийство*
С неизвестна честота:	Хомицидни идеации*, мания*, промяна в психичния статус

Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване, сухота в устата, нарушена концентрация
Чести:	Амнезия, нарушения на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, тремор, парестезия, дисфония, загуба на вкус, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушено внимание, тремор, дисгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Гърчове, (конвулсии)*
Много редки:	Мозъчносъдов кръвоизлив*, мозъчносъдова исхемия*, енцефалопатия*, полиневропатия*
С неизвестна честота:	Парализа на лицевия нерв, мононевропатия
Нарушения на окото:	
Чести:	Зрителни нарушения, замъглено виждане, конюнктивит, възпаление на окото, блясъци в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези, сухи очи
Редки:	Ретинални кръвоизливи, 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 *
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго, нарушение/загуба на слуха, тинитус, болка в ушите
Сърдечни нарушения:	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Кардиомиопатия*, аритмия*
Много редки:	Миокардна исхемия*
Неизвестни:	Перикарден излив*, перикардит*
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипертония, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Много редки:	Периферна исхемия*
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Диспнея, кашлица
Чести:	Епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция от горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка, непродуктивна кашлица
Много редки:	Белодробни инфилтрати*, пневмонит*, интерстициален пневмонит*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, повръщане, гадене, коремна болка
Чести:	Улцерозен стоматит, стоматит, улцерация на устата, колит, болка в дясно подребрие, диспепсия, гастроезофагеален рефлукс*, глосит, хейлит, абдоминална дистензия, кървене от венците, гингивит, диарични изхождания, нарушения на зъбите, констипация, флатуленция
Нечести:	Панкреатит, болка в устата

Редки:	Ишемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит*
С неизвестна честота:	Нарушения на пародонта, нарушения на зъбите
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Хепатомегалия, жълтеница, хипербилирубинемия*
Много редки:	Хепатотоксичност (включително случаи с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести:	Алопеция, пруритус, суха кожа, обрив
Чести:	Псориазис, влошаване на съществуващ псориазис, екзема, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, нощни изпотявания, хиперхидроза, дерматит, акне, фурункули, еритема, 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*
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускуло-скелетни болки
Чести:	Артрит, болка в гърдите, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолизис*, миозит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, полиурия, отклонения в показателите на уриката
Редки:	Бъбречна недостатъчност*
Много редки:	Нефротичен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени:</u> аменорея, менорагия, менструални нарушения, дисменорея, болки в гърдите, проблеми с яйчниците или влагалището. <u>Мъже:</u> импотентност, простатит, еректилна дисфункция Сексуални нарушения (неуточнени)*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, пирексия, грипopodobно заболяване, астения, раздразнителност
Чести:	Болки в гърдите, гръден дискомфорт, периферни отоци, неразположение, необичайни усещания, жажда
Нечести:	Оток на лицето
Изследвания	
Много чести:	Намаляване на теллото
Чести:	Сърдечни шумове

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

Описание на избрани нежелани реакции

При 30 % от пациентите лекувани с рибавирин и пегинтерферон алфа-2b и 37 % от пациентите лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b, е било наблюдавано понижаване на хемоглобина с > 4 g/l. Нивото на хемоглобина се е понижало под 10 g/l при до 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b.

Повечето случаи на анемия, неутропения и тромбоцитопения са били леки (1 или 2 по степените на СЗО). При пациенти лекувани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, е имало няколко случая на по-тежка неутропения (3-та степен по СЗО: 39 от 186 пациенти [21 %]; 4-та степен по СЗО: 13 от 186 пациенти [7 %]); има съобщения за левкопения 3-та степен по СЗО при 7 % от тази група пациенти.

По време на клиничните изпитвания при някои пациенти лекувани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е било наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолиза, но стойностите са се върнали до изходните нива 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 участието им в клиничните изпитвания.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, други нежелани реакции (за които не е имало съобщения при пациенти с моноинфекция), които са докладвани при изпитванията с честота $> 1\%$ са били: орална кандидоза (14 %), придобита липодистрофия (13 %), понижаване на броя на CD4-лимфоцитите (8 %), понижен апетит (8 %), повишаване на гала-глутамилтрансферазата (ГГТП) (9 %), болка в гърба (5 %), повишаване на амилазата в кръвта (6 %), повишаване на млечната 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 лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Въпреки, че при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често се е наблюдавала хематологична токсичност с неутропения, тромбоцитопения и анемия, в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко е налагала прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b съобщенията за хематологични нарушения са били по-чести, отколкото при пациенти на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. В изпитване 1 (вж. точка 5.1) е било 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 в комбинация с пегинтерферон алфа-2b. Анемия (хемоглобин $< 9,4 \text{ g/dl}$) е била съобщена при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b.

Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите

Лечението с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b е било 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 било обратимо и броят им се е възстановил при намаляване на дозата или след спиране на лечението. Приложението на рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, не е предизвиквало забележим отрицателен ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасност при пациенти с коинфекция и CD4+ клетки $< 200/\mu\text{l}$ (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната КХП 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 рибавирин в комбинация с други лекарствени продукти.

Педиатрична популация

В комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години) лекувани с комбинация от пегинтерферон 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 бил сходен с наблюденията при възрастни, макар да е съществувал 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 били 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 било наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж (< 3^{-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 било все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж < 3^{-и} персентил). Деветдесет и четири от 107 деца са участвали в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-малки 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 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 > 3^{-и} 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 понижил 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 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 на лечение на това изпитване 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 поради 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 е имало при 7 % (8/107) от всички пациенти, като са включвали 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/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

В комбинация с интерферон алфа-2b

В клинични изпитвания, от 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, лекувани с комбинирана терапия от интерферон алфа- 2b и рибавирин, при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите събития при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюденията при възрастни, макар, че при деца съществува и специфичен проблем, а именно инхибиране на растежа и забавянето му

(средно забавяна на темпа на растеж с 9 персентила), както и забавяне на темпа на наддаване на тегло (средно с 13 персентила), които са били наблюдавани по време на лечението През 5-годишния период на проследяване след лечението, средният ръст на децата е бил около 44-тия 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 суицидна идеация или опит за самоубийство по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване са били по-чести, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни пациенти, така и при деца и юноши са били 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 вследствие на анемия и неутропения.

Табличен списък на нежеланите реакции при педиатрични пациенти

В Таблица 6 са изброени нежелани реакции, съобщени от две многоцентрови клинични изпитвания при деца и юноши, при които са използвали рибавирин и интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа2b. 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 изобразяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания при деца и юноши с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусни инфекции, фарингит
Чести:	Гъбични инфекции, бактериална инфекция, белодробна инфекция, назофарингит, стрептококов фарингит, среден отит, синусит, зъбен абсцес, грип, орален херпес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неопределени неоплазми
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система	
Много чести:	Хипотиреоидизъм
Чести:	Хипертиреоидизъм, вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, повишен апетит, намален апетит

Чести:	Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, безсъние, емоционална лабилност
Чести:	Суицидни мисли, агресия, объркване, афективна лабилност, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, нарушения на съня, необичайни сънища, апатия
Нечести:	Необичайно поведение, депресивно настроение, емоционални нарушения, страх, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрацията, сомнолентност, промени във вниманието, лошо качество на съня
Нечести:	Невралгия, летаргия, психомоторна хиперактивност
Нарушения на окото	
Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотопавия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	
Чести:	Бледност, зачервяване на лицето
Нечести:	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, възпаление на носа, ринорея, кихане, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Коремна болка, болка в горна коремна половина, повръщане, диария, гадене
Чести:	Разязвяване на устата, улцерозен стоматит, стоматит, афтозен стоматит, диспепсия, хейлоза, глосит, гастроэзофагеален рефлукс, нарушения в ректума, стомашно-чревно нарушение, запек, диарични изхождания, зъбобол, нарушения на зъбите, стомашен дискомфорт, болка в устната кухина
Нечести:	Гингивит
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести:	Алопеция, обрив
Чести:	Пруритус, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, хиперхидроза, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, кожна депигментация, ксеродермия, еритема, образуване на синини
Нечести:	Нарушения на пигментацията, atopичен дерматит, излющване на кожата

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Чести:	Болка в крайниците, болка в гърба, мускулни контрактури
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Енурезис, нарушения в микцията, инконтиненция, протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални проблеми, <u>Мъже</u> : болка в тестисите
Нечести:	Жени: <u>дисменорея</u>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, втрисане, пирексия, грипоподобно заболяване, неразположение, раздразнителност
Чести:	Болка в гърдите, оток, болка, усещане за студ
Нечести:	Гръден дискомфорт, болка в лицето
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниско за съответната възраст тегло и/или ръст)
Чести:	Повишение на тиреотропния хормон в кръвта, повишение на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антитиреоидни антитела
Наранявания, отравяния и нарушения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Кожни лацерации
Нечести:	Контузия

Повечето от намерените по време на клинични изпитвания с рибавирин/пегинтерферон алфа-2b промени в лабораторните стойности са били леки или умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите, неутрофилите и повишаването на билирубина може да изискват намаляване на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Тъй като промените в лабораторните показатели са били наблюдавани при някои пациенти лекувани с рибавирин, използван в комбинация с пегинтерферон алфа-2b по време на клинично изпитване, стойностите са се върнали към изходните нива в рамките на няколко седмици след края на терапията.

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, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HCV инфекции, АТС код: J05AP01.

Механизъм на действие

Рибавирин е синтетичен нуклеозиден аналог с доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който рибавирин, в комбинация с други лекарствени продукти, осъществява действието си срещу HCV, не е известен. В няколко клинични изпитвания са били изследвани перорални препарати на рибавирин като монотерапия за хроничен хепатит С. Резултатите от тези изпитвания са показали, че монотерапията с рибавирин е неефективна по отношение на елиминиране на хепатитния вирус (HCV-РНК) или подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца лечение и 6 месеца проследяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Рибавирин в комбинация с директен антивирусен агент (ДАА):

Моля, консултирайте се с КХП на съответния ДАА за пълно описание на клиничните данни при такава комбинация.

В настоящата КХП е представено описание единствено на приложението на рибавирин от първоначалното разработване в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b.

Двойна терапия с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b:

Приложението на рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b е било оценено в няколко клинични изпитвания. Критериите за включване на пациентите в тези изпитвания са били: 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, повишени стойности на ALT в серума.

Нелекувани пациенти

Три клинични изпитвания са били използвани за проучване на употребата на рибавирин + интерферон алфа-2b (C95-132 и I95-143). Във всички случаи лечението е продължило една година с шестмесечен период на проследяване. Добавянето на рибавирин към лечението с интерферон алфа 2b води до значително повишение на процента на траен отговор в края на периода на проследяване (41 % срещу 16 %, $p < 0,001$).

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

В клиничното изпитване C/I98-5807, в продължение на една година са били лекувани 1 530 нелекувани до тогава пациенти, получаващи един от следните комбинирани режими:

- Рибавирин (800 mg/дневно) + пегинтерферон алфа 2b (1,5 micrograms/kg/седмично) (n = 511).
- Рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно) + пегинтерферон алфа 2b (1,5 micrograms/kg/седмично в продължение на един месец, последвано от 0,5 microgram/kg/седмично за 11 месеца) (n = 514).
- Рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно) + пегинтерферон алфа 2b (3 MIU три пъти седмично) (n = 505).

В това клинично изпитване, комбинацията от рибавирин и пегинтерферон алфа 2b (1,5 micrograms/kg/седмично) е била значително по-ефективна в сравнение с комбинацията от рибавирин и интерферон алфа 2b, особено при пациенти заразени с генотип 1. Трайният клиничен отговор е бил оценен шест месеца след спиране на терапията.

Известно е, че генотипът на HCV и вирусният товар са прогностични фактори, които повлияват степента на отговор. Все пак, било е установено, че степента на отговора в това клинично изпитване зависи и от прилаганата в комбинирания режим с интерферон алфа 2b или пегинтерферон алфа 2b доза на рибавирин. При онези пациенти, които са получили рибавирин > 10,6 mg/kg (обичайно доза от 800 mg за пациент с тегло 75kg), без значение от генотипа или вирусния товар, степента на отговор е била значително по-висока отколкото при онези пациенти, които са получили ≤ 10,6 mg/kg рибавирин (Таблица 7), докато степента на отговор при пациенти, получавали > 13,2 mg/kg рибавирин е била дори по-висока.

HCV Генотип	Доза на рибавирин (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички видове генотип	Всички	54 %	51 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Генотип 1	Всички	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	43 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	34 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Генотип 1 > 600 000 IU/ml	Всички	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	Всички	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Рибавирин (800 mg) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 micrograms/kg)
 P0,5/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 до 0,5 microgram/kg)
 I/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + пегинтерферон алфа-2b (3 MIU)

В отделно проучване 224 пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 HCV, са лекувани с пегинтерферон алфа-2b, 1,5 микрограма/kg подкожно 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 са с тегло > 105 kg и са приемали доза от 1 400 mg) (Таблица 8). Двадесет и четири % са с мостова фиброза или цироза (3/4 степен по Knodell).

	Рибавирин 800-1 400 mg/ден плюс пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg веднъж седмично		
	Отговор в края на лечението	Траен вирусологичен отговор	Рецидив
Всички пациенти	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)

> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Всеки пациент с неоткриваеми стойности на HCV-РНК при визитата на 12-а седмица от проследяването и липсващи данни от визитата на 24-а седмица от проследяването се е смятал за трайно отговорил. Всеки пациент с липсващи данни на и след визитата на 12-а седмица от проследяването се е смятал за неотговорил към 24-а седмица.

При това проучване шестмесечната продължителност се понася 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) са лекувани с пегинтерферон алфа-2b 1,5 микрограма/kg подкожно, еднократно седмично, в комбинация с рибавирин, дозиран според телесното тегло. Общият траен отговор след 24-седмично лечение е 50 %. 41 % от пациентите (97/235) са с неоткриваеми стойности на HCV-РНК на 4-а и 24-а седмица от лечението. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е 92 % (89/97). Високият процент на траен вирусологичен отговор в тази подгрупа пациенти е доказана при междинен анализ (n=49) и е потвърдена 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 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 възрастни пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 е сравнена безопасността и ефективността на 48-седмично лечение с две схеми на приложение на пегинтерферон алфа-2b/рибавирин [подкожно приложение веднъж седмично на 1,5 µg/kg и 1 µg/kg пегинтерферон алфа-2b и двете в комбинация с рибавирин 800 до 1 400 mg перорално дневно (в две разделени дози)] и 180 µg пегинтерферон 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-РНК 24 седмици след края на лечението (вж. Таблица 9).

Таблица 9 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		
	пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg + рибавирин	пегинтерферон алфа-2b 1 µg/kg + рибавирин	peginterferon alfa-2a 180 µg + рибавирин
Неоткриваема HCV-РНК 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-РНК на 12-а седмица от лечението	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-РНК 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-РНК, с понижение от $< 2 \log_{10}$ от изходните стойности).

И в трите групи на лечение трайният вирусологичен отговор е бил сходна. При пациенти от афро-американски произход (за които е известно, че са със слаб прогностичен фактор за HCV ерадикация), комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)/рибаверин води до по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с доза от 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ пегинтерферон алфа-2b. При пациенти с цироза, пациенти с нормални нива на АЛАТ, пациенти с изходно вирусно натоварване $> 600\,000 \text{ IU}/\text{ml}$ и при пациенти над 40-годишна възраст трайният вирусологичен отговор при доза 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ пегинтерферон алфа-2b и рибаверин 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-РНК в края на лечението е 24 %.

Предиктабилност на траен вирусологичен отговор при нелекувани пациенти

Вирусологичният отговор на 12-а седмица се дефинира като намаление с поне 2-log_{10} на вирусното натоварване или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Вирусологичният отговор на 4-а седмица се дефинира като намаление на вирусното натоварване с поне 1-log_{10} или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Тези контроли (седмица 4 от лечението и седмица 12) са доказан прогностичен критерий за траен отговор (Таблица 10).

Таблица 10 Прогностична стойност на вирусологичния отговор във време на комбинирано лечение с пегинтерферон алфа-2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /рибаверин 800-1400 mg						
	Негативна			Позитивна		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Прогностична стойност
Генотип 1*						
<i>На 4-а седмица***</i> (n=950)						
HCV-РНК негативни	83	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-РНК негативни или понижение с $\geq 1 \log$ на вирусното натоварване	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>На 12-а седмица***</i> (n=915)						
HCV-РНК негативни	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-РНК негативни или понижение с $\geq 2 \log$ на вирусното натоварване	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Генотип 2, 3**						
<i>На 12-а седмица</i> (n=215)						
HCV-РНК негативни или понижение с $\geq 2 \log$ на вирусното натоварване	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* 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 коинфекция HCV/HIV

При пациенти коинфектирани с HIV и HCV са били проведени две клинични изпитвания. Отговорът на терапията от двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 11**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е било рандомизирано, многоцентрово изпитване, включващо 412 предварително нелекувани възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които са били коинфектирани с HIV. Пациентите са били рандомизирани да получават или рибавирин (800 mg/дневно) плюс интерферон алфа-2b или рибавирин (800 mg/дневно) плюс пегинтерферон алфа-2b (3MIU три пъти седмично) в продължение на 48 седмици с период на проследяване до 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е било рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, включващо 95 предварително нелекувани възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които са били коинфектирани с HIV. Пациентите са били рандомизирани да получават или рибавирин (800-1,200 mg/дневно в зависимост от телесното им тегло) плюс пегинтерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично в зависимост от телесното им тегло) или рибавирин (800-1 200 mg/дневно в зависимост от теглото) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично). Продължителността на терапията е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца с изключение на пациентите заразени с генотип 2 или 3 и вирусен титър $< 800,000$ IU/ml (Amplicor), които са били лекувани в продължение на 24 седмици с 6-месечен период на проследяване.

Таблица 11 Траен вирусологичен отговор въз основа на генотипа след рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b при пациенти с коинфекция с HCV/HIV

	Изпитване 1 ¹			Изпитване 2 ²		
	Рибавирин (800 mg/дневно) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично)	Рибавирин (800 mg/дневно) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично)	Р стойност ^a	Рибавирин (800-1 200 mg/дневно) + пегинтерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично)	Рибавирин (800-1 200 mg/дневно) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично)	Р стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (22/125)	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 въз основа на квадратен тест на Cochran-Mantel Haenszel Chi.

b: Р стойност въз основа на chi-square тест.

c: Пациенти с телесно тегло < 75 kg получавали 100 µg/седмично пегинтерферон алфа -2b и пациенти, с телесно тегло ≥ 75 kg получавали 150 µg/седмично пегинтерферон алфа -2b .

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

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

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

Хистологичен отговор

Чернодробните биопсии са били вземани преди и след лечението в изпитване 1 и са били получени от 210 от 412-те включени пациенти (51 %). Сред пациентите лекувани с рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, е било установено понижаване на сбора по Metavir и степента по Ishak. Това понижение сред пациентите отговорили на терапията е било значително (-0,3 за Metavir и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за Metavir и -0,2 за Ishak) при тези, които не са отговорили на терапията. От гледна точка на активността, приблизително една трета от пациентите, получили траен отговор, са показали подобрене и нито един не е получил влошаване на състоянието. В това изпитване не е било наблюдавано подобрене по отношение на фиброзата. Пациентите с генотип 3 на HCV са били с подобрене на стеатозните изменения.

Пациенти с предшестващо лечение

Повторен терапевтичен курс при пациенти с неуспех от предшестващо лечение с пегинтерферон 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 пегинтерферон 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 (HCVРНК позитивни в края на минимум 12-седмично лечение).

При пациенти, които са HCV-РНК негативни на 12-а седмица от началото на лечението, лечението е продължило 48 седмици, последвано от 24-седмично наблюдение. Повлияването на 12-а седмица е дефинирано като неоткриване на HCV-РНК след 12-седмично лечение. Трайният вирусологичен отговор (ТВО) е дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (Таблица 12).

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Общо	36,1 (149/412)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Предшестващо повлияване					
Рецидив	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Генотип 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Генотип 2/3	88,9(72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Липса на повлияване	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Генотип 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1

Генотип 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Генотип					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Скор на фиброза по METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,7	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 39,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Изходно вирусно натоварване					
Високо вирусно натоварване (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (15/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Ниско вирусно натоварване (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

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 количествен PCR анализ 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 предшестващо лечение.

Общо при приблизително 36 % (821/2 286) от пациентите на 12-а седмица от започване на лечението с използван за изследователски цели тест (граница на откриване 125 IU/ml) в плазмата не се открива HCV-РНК. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е бил 56 % (463/823). При пациентите с предшестващ неуспех от лечението с непегилиран или пегилиран интерферон и открителни на 12-а седмица, трайният отговор е бил съответно 59 % и 50 %. От общо 480 пациенти, при които на 12-а седмица вирусът е намаляла с > 2 log, но вирусът се открива, 188 са продължили лечението. При тези пациенти трайният вирусологичен отговор е 12 %.

Неотговорилите на предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа/рибавирин са споделили 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 предшестващо лечение или предшестващо повлияване, е била малка.

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

Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b е било проучено при две клинични изпитвания за лечение на пациенти с рецидив с хроничен хепатит (C95-144 и I95-145); 345 пациенти с хроничен хепатит и рецидив след предшестващо лечение с интерферон са били лекувани в продължение на 6 месеца, с 6-месечен период на проследяване. Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b е довело до десет пъти по-висок траен вирусологичен

отговор в сравнение с постигнатия с монотерапия с интерферон алфа-2b (49 % срещу 5 %, $p < 0,00001$). Това предимство не зависи от стандартните прогностични фактори за отговор на лечението с интерферон алфа-2b като вирусен товар, HCV генотип и хистологичен стадий.

Данни за дългосрочна ефикасност при 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 (с 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 327 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 изпитванията.

Според анализа на Kaplan-Meier, очакваният траен отговор за период от 5 години е бил 97 % (95 %, доверителен интервал: 95-99 %) за пациенти на лечение с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без Рибавирин) и 99 % (95 %, доверителен интервал: 98-100 %) за пациенти, получаващи пегилиран интерферон алфа-2b (с или без рибавирин). Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран, с 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 цирроза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Педиатрична популация

Клинична ефикасност и безопасност

Рибаверин в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и открита смя HCV-RНК и са били лекувани с рибаверин 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 рибаверин 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 13**.

Таблица 13 Траен вирусологичен отговор ($n^{a,b}$ (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти $n = 107$		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипове	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

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

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

с: 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 (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b

В две многоцентрови изпитвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV-RНК, доказани чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са получавали рибавирин 15 mg/kg плюс интерферон алфа-2b 3 MIU/m² три пъти седмично в продължение на една година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Били са включени общо 118 пациенти: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В две многоцентрови изпитвания, трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е бил сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови изпитвания при 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 изпитването са обобщени в Таблица 14.

Таблица 14 Траен вирусологичен отговор: нелекувани деца и юноши	
	Рибавирин 15 mg/kg/дневно + интерферон алфа-2b 3 MIU/m² 3 пъти седмично
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

а. Дефиниран като недоловима с RT-PCR за научни цели HCV RНК в края на лечението и по време на периода на проследяване.

Данни за дългосрочна ефикасност

Рибавирин в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В петгодишно дългосрочно наблюдение проследяващо 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 върху клиничния изход 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.

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b

В петгодишно дългосрочно наблюдение 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 продължителния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-та седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Всички педиатрични пациенти са останали с траен вирусологичен отговор по време на дългосрочното проследяване след завършване на лечението и интерферон алфа-2b плюс 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 % (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 очистиране от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично “излекуване” от HCV. 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

В кръстосано проучване с еднократна доза рибавирин при здрави възрастни участници е установена биоеквивалентност между лекарствените форми капсула и перорален разтвор.

Абсорбция

След перорален прием на еднократна доза, рибавирин се абсорбира бързо (средно $T_{max}=1,5$ часа), последвано от бърза фаза на разпределение и удължена фаза на елиминиране (полуживотите на абсорбция, разпределение и елиминиране на еднократната 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 метаболизъм при първо преминаване. Между дозата и AUC_{0-t} след еднократна 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

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

При рибавирин е доказана голяма фармакокинетична вариабилност след прием на 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 рибавирин 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 постига 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 на извънплазмения компартмент.

Преминаване в семенната течност

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

Въздействие на храната

Бионаличността след прием на еднократна перорална доза рибавирин се повишава при приемането ѝ с богата на мазнини храна (AUC_{0-24} 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 рН. Клиничното значение на резултатите от това проучване с еднократна доза не е изяснено. При основното клинично изпитване за ефикасност, пациентите са били инструктирани да приемат рибавирин с храната, за да се постигне максимална плазмена концентрация.

Бъбречна функция

Публикувани данни сочат, че при пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин след еднократен перорален прием е различна (увеличени AUC_{0-24} и C_{max} в сравнение с фармакокинетиката при здравите индивиди (креатининов клирънс > 90 ml/минута). Средната AUC_{0-24} е три пъти по-голяма при участници с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/минута, в сравнение с контролни участници. При участници с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/минута, AUC_{0-24} е два пъти по-голяма в сравнение с контролни участници. Това изглежда се дължи на намалението на тоталния телесен клирънс на тези пациенти. Концентрациите на рибавирин на практика не се влияят от хемодиализа.

Чернодробна функция

Фармакокинетиката на рибавирин след еднократна доза при пациенти с леко, умерено или тежко нарушение на чернодробната функция (съответно клас А, В и С по Child-Pugh) е сходна с тези при здрави индивиди.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст)

Не е била провеждана специална оценка на фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст. Все пак, в популационно изпитване е установено, че възрастта не е ключов фактор в кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Популационен фармакокинетичен анализ е бил направен въз основата на концентрациите в случайно взети проби от серум в четири клинични изпитвания. Създаденият модел на клирънс е показал, че основните променливи са телесното тегло, полът, възрастта и серумният креатинин. При мъже клирънсът е бил 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 пегинтерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на рибавирин с пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши с хроничен хепатит С са изследвани в клинично изпитване. При деца и юноши на лечение с пегинтерферон 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 и интерферон алфа-2b при деца и юноши между 5 и 16 годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 15**. Фармакокинетиката на рибавирин и интерферон алфа-2b (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца или юноши.

Таблица 15 Средни (% CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Интерферон алфа-2b MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂(ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за интерферон алфа-2b

5.3 Предклинични данни за безопасност

Рибавирин

При всички животински видове, при които са провеждани изпитвания, рибавирин е показал ембриотоксични или тератогенни ефекти при дози, значително по-ниски от препоръчаните за хора. Наблюдавани са били малформации на черепа, носа, очите, челюстта, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти са се повишили с повишение на дозата, а преживяемостта на зародишите и новородените е намаляла.

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

При изпитванията 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 изпитвания при мишки за изследване на индуцираните от рибавирин ефекти върху тестисите и спермата, отклонения от страна на спермата били установени при дози от 15 mg/kg и при по-големи. При животни подобна доза води до системна експозиция, значително по-висока 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 за генотоксичност са показали, че рибавирин има известна генотоксична активност. При трансформационно изследване с клетъчна линия Balb/3T3, рибавирин е показал *in vitro* активност. Генотоксична активност е била установена с миша лимфомна клетъчна линия и при дози от 20-200 mg/kg, при микронуклеарен тест при мишки. Доминантният летален тест при плъхове бил отрицателен, което говори, че ако при плъхове възникнат мутации, те не се предават чрез мъжката гаметата.

Стандартните изпитвания 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 са показали карциногенност на рибавирин. В допълнение, при 26-седмично изпитване на канцерогенността при хетерозиготна по p53(+8-) 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 изпитвания показват, че е малко вероятно рибавирин да има карциногенен ефект при хора.

Рибавирин плюс интерферон

Когато се използва в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, рибавирин не е предизвикал ефекти, които не са наблюдавани преди това при самостоятелното приложение на всяко от двете активни вещества. Значима промяна свързана с лечението е била обратима лека до умерено-тежка анемия, тежестта на която е била по-висока отколкото тази предизвикана от самостоятелното приложение на всяко от двете активни вещества.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Калциев хидрогенфосфат

Кроскармелоза натрий

Повидон

Магнезиев стеарат

Обвивка на капсулата

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Надпис върху капсулата

Шеллак

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5 Данни за опаковката

Капсулите Рибавирин Teva са опаковани в блистери, състоящи се от поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/поливинилидхлорид (PVdC)-алуминиеви блистерни опаковки.

Опаковки от 84, 112, 140 и 168 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/509/001 – 84 капсули
EU/1/09/509/002 – 112 капсули
EU/1/09/509/003 – 140 капсули
EU/1/09/509/004 – 168 капсули

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

Дата на първо разрешаване: 31 март 2009 г.
Дата на последно подновяване: 16 януари 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИИ**
- 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**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Teva Pharma SLU
C/C, nº 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

Печатната листовка за пациента 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 се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, алинея 1 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

(в приложимо)

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ПОСТАВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия - 84, 112, 140, 168 твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рибавирин Teva 200 mg твърди капсули
рибавирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 200 mg рибавирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИТЕ) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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 се съхранява под 30°C.

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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/509/001 (84 капсули)
EU/1/09/509/002 (112 капсули)
EU/1/09/509/003 (140 капсули)
EU/1/09/509/004 (168 капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Рибавирин Тева 200 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Първична опаковка (блистерно фолио)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рибавирин Teva 200 mg твърди капсули
рибавирин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Рибавирин Teva 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 лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, не описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Рибавирин Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Рибавирин Teva
3. Как да приемате Рибавирин Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Рибавирин Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Рибавирин Teva и за какво се използва

Рибавирин Teva съдържа активното вещество рибавирин. Това лекарство спира размножаването на вируса на хепатит С. Рибавирин Teva не трябва да се използва самостоятелно.

В зависимост от генотипа на вируса на хепатит С, който имате, Вашият лекар може да реши да Ви лекува с комбинация от това лекарство с други лекарства. Може да се наложат някои допълнителни ограничения на лечението, ако преди това сте били или не сте били лекувани за инфекция с хроничен хепатит С. Вашият лекар ще Ви препоръча най-добрия курс на лечение.

Рибавирин Teva, в комбинация с други лекарства, се използва за лечение на възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV).

Рибавирин Teva може да се прилага при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши), които не са лекувани досега и нямат тежко чернодробно заболяване.

За педиатрични пациенти (деца и юноши) с телесно тегло под 47 kg, лекарството се предлага под формата на сироп.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Рибавирин Teva

Не приемайте Рибавирин Teva

Не приемайте Рибавирин Teva, ако някой от следните факти е валиден за Вас или детето Ви.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Рибавирин Teva, ако :

- Вие сте **алергични** към рибавирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Вие сте **бременна** или **възнамерявате да забременеете** (вижте точка “Бременност и кърмене”).
- **кърмите**.
- през последните 6 месеца сте имали сериозен **сърдечен** проблем.
- имате някакви **заболявания на кръвта**, като анемия (нисък брой кръвни клетки), таласемия или сърповидно-клетъчна анемия.

Напомняне: Моля, прочетете точка “Не приемайте” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Има няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение с рибавирин и (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, мисли за самоубийство, опити за самоубийство и агресивно поведение, и др.). **Непременно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите, че ставате потиснати или имате мисли за самоубийство, или поведението Ви се променя. Може да помолите член на семейството или близък приятел да Ви помогне, ако забележи признаци на депресия или промени в поведението Ви.**
- Тежки очни заболявания
- Нарушения на зъбите и венците: има съобщения за нарушения на зъбите и венците при пациенти, получаващи рибавирин в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b. Трябва да измивате зъбите си старателно два пъти дневно и редовно да преглеждате зъбите си при зъболекар. Освен това, някои пациенти могат да имат повръщане. Ако имате такава реакция, уверете се, че старателно сте изплакнали устата си след това.
- При някои деца и юноши може да се наблюдава невъзможност за достигане на пълния ръст в зряла възраст.
- Повишени стойности на хормон, свързан с щитовидната жлеза (ТСХ) при деца и юноши

Педиатрична популация

Ако се грижите за дете и лекарят Ви реши да не отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зрелостта, важно е да разберете, че това комбинирано лечение води до забавяне на растежа, което може да е необратимо при някои пациенти.

В допълнение, при пациенти, лекувани с Рибавирин Teva, са наблюдавани следните събития: Хемолиза: Рибавирин Teva може да доведе до разрушаване на червените кръвни клетки, водещо до анемия, която може да увреди дейността на сърцето Ви или да влоши симптомите на сърдечно заболяване.

Панцитопения: Рибавирин Teva, прилаган в комбинация с пегинтерферон, може да доведе до намаляване броя на тромбоцитите и на червените и белите кръвни клетки.

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 капсули, които Вие или детето, за което се грижите, приемате, и да Ви предпише друг вид опаковка от това лекарство и/или да промени продължителността на лечението.
- Ако имате или развиете тежки проблеми с бъбреците или черния дроб, лечението ще бъде прекратено.

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

Говорете с Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите:

- сте жена в **детеродна** възраст (вижте раздел “Бременност и кърмене”).
- сте **мъж** и партньорката Ви е в детеродна възраст (вижте раздел “Бременност и кърмене”).
- имате предшестващо **сърдечно** заболяване или проблем със сърцето.
- имате друго заболяване на **черния дроб**, в допълнение към инфекцията с хепатит С.
- имате проблеми с **бъбреците**.
- имате **ХИВ** (човешки имунодефицитен вирус) или сте имали други проблеми с имунната система

Моля, прочетете листовката на (пег)интерферон алфа за повече информация относно тези проблеми с безопасността.

Напомняне: Моля, прочетете точка “Предупреждения и предпазни мерки” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva, преди да започнете комбинирано лечение.

Употреба при деца и юноши

Ако детето тежи по-малко от 47 kg или не е в състояние да преглъща капсули, рибавирин се предлага като перорален разтвор.

Други лекарства и Рибавирин Teva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате:

- азатиоприн, лекарство, което потиска имунната система, прилагането му в комбинация с рибавирин може да повиши риска от поява на тежки нарушения на кръвта.
- лекарства против **човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)** [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (**НИОТ**) и/или комбинирана антиретровирусна терапия (**кАРТ**)]:
 - Приемането на това лекарство в комбинация с алфа интерферон и лекарство против ХИВ може да повиши риска от лактатна ацидоза, чернодробна недостатъчност и аномалии в развитието на кръвните клетки (понижен брой червени кръвни клетки, които пренасят кислород, някои видове бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите и клетките, участващи в кръвосъсирването, наречени тромбоцити).
 - Не е ясно дали това лекарство променя начина, по който действат **зидовудин** или **ставудин**. Това е причината, поради която ще се провеждат редовни изследвания на кръвта Ви, за да се провери дали инфекцията с ХИВ не се е влошила. Ако се установи, че се влошава, Вашият лекар ще прецени дали е необходима промяна в лечението Ви с Рибавирин Teva. Освен това, съществува вероятност пациентите, които получават **зидовудин** с **рибавирин** в комбинация с **алфа интерферони** да са с повишен риск от развитие на анемия (нисък брой червени кръвни клетки). Затова употребата на зидовудин и рибавирин в комбинация с алфа интерферони не се препоръчва.
 - Поради съществуващия риск от лактатна ацидоза (натрупване на млечна киселина в организма) и панкреатит, употребата на **рибавирин** и **диданозин** не се препоръчва, а употребата на **рибавирин** и **ставудин** трябва да се избягва.
 - Пациентите със съпътстваща инфекция и напреднало чернодробно заболяване, които са на лечение с **кАРТ**, може да са с повишен риск от влошаване на чернодробната функция. Добавянето на лечение с алфа интерферон самостоятелно или в комбинация с рибавирин, може да повиши риска при такива пациенти.

Напомняне: Моля, прочетете точка “Други лекарства” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна не трябва да приемате това лекарство. Това лекарство може силно да увреди плода (ембрион).

Жените и мъжете трябва да вземат **специални предпазни мерки** по време на полов акт, ако съществува каквато и да е вероятност от забременяване:

- **Момичета** или **жени** с детероден потенциал

Преди започване на лечението, всеки месец по време на лечението и в продължение на 4 месеца след спирането му трябва да сте с отрицателен тест за бременност. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

- **Мъже**

Не трябва да имате полови контакти с бременни жени **без презерватив**. Така ще се намали вероятността от попадане на рибавирин в тялото на жената.

Ако Вашата партньорка не е бременна, но е във възраст в която може да има деца, тя трябва да си прави тест за бременност всеки месец докато Вие сте на лечение и в продължение на 7 месеца след това. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за предпазване от бременност докато приемате това лекарство и в продължение на 7 месеца след това. Обсъдете това с Вашия лекар (вижте точка “Не приемайте Рибавирин Teva”)

Ако сте жена, която **кърми** не трябва да приемате това лекарство. Преди да започнете да приемате това лекарство спрете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не нарушава способността ви за шофиране или работа с машини, други лекарства обаче, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva, могат да повлияят 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.

Рибавирин Teva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mg натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Рибавирин Teva

Обща информация за начина на приемане на това лекарство:

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

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

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

Възрастни

Препоръчителната доза и продължителността на приема на Рибавирин Teva зависят от теглото на пациента и от лекарствата, които се приемат в комбинация.

Употреба при деца и юноши

Определянето на дозата при деца на възраст над 3 години и юноши зависи от теглото и от лекарствата, които се приемат в комбинация. Препоръчителната доза Рибавирин Teva , в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показана в таблицата по-долу.

Доза Рибавирин Teva , базирана на телесното тегло, прилагана в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца на възраст над 3 години и юноши		
Ако детето/юношата тежи (kg)	Обичайна дневна доза Рибавирин Teva	Брой капсули 200 mg
47 - 49	600 mg	1 капсула сутрин и 2 капсули вечер
50 - 65	800 mg	2 капсули сутрин и 2 капсули вечер
> 65	Вижте дозата за възрастни	

Приемайте 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 Teva се предлага под формата на перорален разтвор.

Напомняне: Това лекарство се използва единствено в комбинация с други лекарства при инфекция с вируса на хепатит С. За по-пълна информация прочетете точка “Как да използвате” в листовката за другите лекарства, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva.

Ако сте приели повече от необходимата доза Рибавирин Teva
Уведомете Вашия лекар или фармацевт при първа възможност.

Ако сте пропуснали да приемете Рибавирин Teva

Приемете/дайте пропуснатата доза веднага щом си спомните същия ден. Ако е изминал цял ден, посъветвайте се с Вашия лекар. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

Моля, прочетете точката “Възможни нежелани реакции” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Рибавирин Teva..

Както всички лекарства, това лекарство, в комбинация с други лекарства, 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 наложи лечение.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на комбинираното лечение с други лекарства развие някоя от следните нежелани реакции:

- болки в гърдите или упорита кашлица; промяна в сърдечния Ви ритъм; припадъци
- обърване, депресия; поява на мисли за самоубийство или агресивно поведение, опит за самоубийство, мисли за нараняване на околните
- чувство за изтръпване или мравучкане
- проблеми със съня, мисленето или концентрацията
- силни болки в корема; черни или “катранени” изпражнения; поява на кръв в изпражненията или урината; болки ниско в корема или хълбоците
- болезнено или трудно уриниране
- силен кръвоизлив от носа
- температура или втрисане появили се няколко седмици след началото на лечението
- проблеми със зрението или слуха
- тежък кожен обрив или зачервяване.

С комбинацията от това лекарство и алфа интерферон **при възрастни** са били докладвани следните нежелани реакции:

Много често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замаяност), намаляване броя на определен вид 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, дразнене, косопад, сърбеж, болка в мускулите, болка в ставите и мускулите обрив.

Често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване 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 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 пикочната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта, тежка анемия,
- гъбични или бактериални инфекции, плач, тревожност, аннезия, нарушение на паметта, нервност, необичайно поведение, агресивно поведение, обрив, 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, дразнене на очите или болка или инфекция, сухота в очите или съзене от очите, промени в слуха 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 дясното подребрне, увеличен черен дроб, “разстроен” стомах, честа нужда от уриниране, отделене на повече урина от обичайното, инфекция на пикочните пътища, промяна на урината,
- затруднена, 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, 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 (неуточнен), нестабилна походка, нарушения на водно-електролитния баланс.

Нечесто докладвани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- 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.

Рядко докладвани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- 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 рядко докладвани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- самоубийство.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- 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].

Нежелани реакции при деца и юноши

При приложението на това лекарство в комбинация с интерферон алфа-2b при деца и юноши са били съобщени следните нежелани реакции:

Много често докладвани нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване 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,
- диария, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, загуба или повишаване на апетита, загуба на тегло, забавяне в темпа на растеж (ръст и тегло), болка в дясното подребрисе, фарингит (възпалено гърло), втрисане, болка в корема, повръщане,
- суха кожа, косопад, дразнене, сърбеж, болка в мускулите, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често докладвани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление броя на кръвните клетки, участващи в кръвосъсирването (което може да доведе до повишен риск от синини и спонтанно кървене), повишаване нивото на триглицеридите в кръвта, повишаване 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 съзъене, 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, стомашно разстройство, 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, сърбяща и суха кожа с вероятни лезии), повишена или понижена чувствителност при допир, повишено потене, повишен мускулен тонус, напрежение в мускулите, 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, раздразняване на кожата, поява на отоци в резултат на задържане на вода, подуване на лимфните възли (подуване на лимфните възли), тремор, тумор (неуточнен).

Нечесто докладвани нежелани реакции (може да възникнат до 1 на 100 души):

- 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, хриптене,
- ниско кръвно налягане,
- увеличен черен дроб,
- болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (пелести), обрив с образуване на мехури (херпес зостер), понижена чувствителност при допир, мускулни потрепвания, болезнена кожа, бледост, белене на кожата, зачервяване, подуване.

При възрастни, деца и юноши са били докладвани опити за самонараняване.

Това лекарство, в комбинация с продукт, съдържащ интерферон алфа, може да доведе до:

- апластична анемия, аплазия на еритробластната популация в костния мозък (състояние при което организмът спира или намалява производството на червени кръвни клетки); това причинява тежка анемия, симптомите на която включват необичайна уморемост и липса на енергия, налудности, инфекции на горните и долни дихателни пътища, възпаление на задстомашната жлеза,
- тежък обрив, който се проявява с мехури в устата, носа, очите и други лигавици (еритема мултиформе, синдром на Stevens Johnson), токсична епидермална некролиза (образуване на мехури и излющване на повърхностния слой на кожата).

Следните други нежелани реакции също са били съобщени при комбинирането на това лекарство с продукт, съдържащ 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),
- 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 (копривна 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).

Това лекарство в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или 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.

Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва незабавно да повика лекар, ако имате някой от тези нежелани реакции.

Ако Вие сте **възрастен пациент с HCV/ХИВ коинфекция, който получава лечение против ХИВ**, добавянето на това лекарство и пегинтерферон алфа може да увеличи риска от влошаване на чернодробната функция при комбинирана антиретровирусна терапия (кАРТ) и да увеличи риска от развитие на лактатна ацидоза, чернодробна недостатъчност и да доведе до отклонения в кръвните показатели (понижаване на броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислород, на определени бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, както и на тромбоцитите – кръвни клетки, които участват в съсирването на кръвта) (НИОТ). При едновременно приложение на рибавирин и пегинтерферон алфа-2b при пациенти с HCV/ХИВ коинфекция, които са на кАРТ, са наблюдавани и следните нежелани реакции (неописани по-горе в нежеланите реакции при възрастни):

- понижен апетит,
- болка в гърба,
- понижаване на броя на CD4 лимфоцитите,
- смущения в метаболизма на мазнините,
- хепатит,
- болка в крайниците,
- орална кандидоза (гъбички в устата),
- различни лабораторни отклонения в стойностите на кръвните показатели.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Рибавирин Teva

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква промяна във външния вид на капсулите.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Рибавирин Teva

Активното вещество е рибавирин 200 mg.

Другите съставки са: калциев хидрогенфосфат, кроскармелоза натрий, повидон, магнезиев стеарат. В състава на капсулата се съдържа титанов диоксид (E171) и желатин. Масилото отпечатано върху капсулата се състои от шеллак, титанов диоксид (E171) и индигокармин.

Как изглежда Рибавирин Teva и какво съдържа опаковката

Рибавирин Teva е бяла, непрозрачна твърда капсула, шампована със синьо мастило. Рибавирин Teva се предлага в различни видове опаковки, съдържащи 84, 112, 140 или 168 капсули за гълтане.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Вашият лекар ще Ви предложи опаковката, която е най-подходяща за Вас.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Főlagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4

Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tel: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба