

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ribavirin BioPartners 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Ribavirin BioPartners obsahuje 200 mg ribavirinum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulatá, bílá, bikonvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ribavirin BioPartners je indikován k léčbě dospělých, dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV) a smí být podáván výhradně jako součást kombinované terapie s interferonem alfa-2b. Ribavirin nesmí být užit jako monoterapie.

O účinnosti a bezpečnosti užití přípravku Ribavirin v kombinaci s jinými formami interferonu (tzn. nikoli s formou alfa-2b) nejsou k dispozici žádné informace.

Dosud neléčení pacienti

Dospělí pacienti: Ribavirin BioPartners je indikován, a to v kombinaci s interferonem alfa-2b k léčbě dospělých pacientů se všemi typy chronické hepatitidy C kromě genotypu I, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, se zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT), kteří mají pozitivní nález virové ribonukleové kyseliny HCV-RNA hepatitidy C (viz bod 4.4).

Děti ve věku 3 let a starší a mladiství: Ribavirin BioPartners je určen k použití v kombinaci s interferonem alfa-2b k léčbě chronické hepatitidy C všech typů, kromě genotypu I, u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, kteří mají pozitivní nález HCV-RNA. Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu. Reverzibilita inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Pacienti po selhání předchozí léčby

Dospělí pacienti: Ribavirin BioPartners je indikován, a to v kombinaci s interferonem alfa-2b, k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří měli pozitivní odezvu (s upravením ALT na normální hodnoty na konci léčby) na monoterapii interferonem alfa, ale u nichž následně došlo k relapsu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s chronickou hepatitidou C.

Ribavirin BioPartners se musí být užíván v kombinaci s interferonem alfa-2b.

Seznamte se rovněž s informacemi týkajícími se předepisování tohoto přípravku uvedenými v Souhrnu

údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics, SPC) pro přípravek interferon alfa-2b.

Podávaná dávka

Dávka přípravku Ribavirin BioPartners se odvozuje z pacientovy tělesné hmotnosti. Tablety Ribavirin BioPartners se užívají perorálně každý den ve dvou dílčích dávkách (ráno a večer) s jídlem.

Dospělí pacienti:

Dávka přípravku Ribavirin BioPartners se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta (**Tabulka 1**). Ribavirin BioPartners musí být užíván v kombinaci interferonem alfa-2b (3 miliony mezinárodních jednotek [mil.m.j.] třikrát týdně). Volba kombinovaného režimu vychází z charakteristik pacienta. Užitý režim by měl být volen na základě předpokládané účinnosti a bezpečnosti příslušné kombinované terapie u individuálního pacienta (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Dávkování přípravku Ribavirin BioPartners podle tělesné hmotnosti		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka přípravku Ribavirin BioPartners	Počet 200 mg potahovaných tablet
<65	800 mg	4 ^a
65-80	1 000 mg	5 ^b
81-105	1 200 mg	6 ^c
>105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

Potahované tablety Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa-2b:

Na základě výsledků klinických studií se doporučuje trvání léčby minimálně šest měsíců. Během uvedených studií, v nichž byli nemocní léčeni po dobu jednoho roku, se prokázalo, že u pacientů, u nichž nedošlo k virologické odpovědi po šesti měsících léčby (HCV-RNA pod dolní hranicí detekce), byla též minimální pravděpodobnost setrvalé virologické odpovědi (HCV-RNA pod dolní hranicí detekce za šest měsíců po ukončení léčby).

Trvání léčby – Dosud neléčení pacienti

- **Genotypy non-1:** Rozhodnutí o prodloužení léčby na 1 rok u pacientů s negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby by mělo být založeno na zhodnocení dalších prognostických faktorů (jako je věk > 40 let, mužské pohlaví, přemostující fibróza).

Trvání léčby – Opakovaná léčba

- **Genotyp 1:** Léčba by měla pokračovat dalších šest měsíců (tzn. celkem jeden rok) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby.
- **Genotyp non-1:** Rozhodnutí o prodloužení léčby na 1 rok u pacientů s negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby by mělo být založeno na zhodnocení dalších prognostických faktorů (jako je věk > 40 let, mužské pohlaví, přemostující fibróza).

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství:

Poznámka: v případě, že pacienti váží <47 kilogramů nebo nejsou schopni polykat tablet, je k dispozici perorální roztok ribavirinu, který je třeba v případě potřeby použít.

Dávkování pro děti a mladistvé pacienty se u přípravku Ribavirin BioPartners odvozuje z tělesné hmotnosti a u interferonu alfa-2b z povrchu těla.

Dávka podávaná v případě kombinované léčby s interferonem alfa-2b:

V klinických studiích provedených u této populace byl podáván ribavirin v dávkách 15 mg/kg/den a interferon alfa-2b 3 miliomy mezinárodních jednotek (MIU)/m² třikrát týdně (**Tabulka 2**).

Tabulka 2 Dávkování přípravku Ribavirin BioPartners podle tělesné hmotnosti v případě užívání v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a mladistvých		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka přípravku Ribavirin BioPartners	Počet 200 mg potahovaných tablet
47 - 49	600 mg	3 tablety ^a
50 - 65	800 mg	4 tablety ^b
>65	Viz dávkování u dospělých (Tabulka 1)	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Délka léčby u dětí a mladistvých

- Genotyp 2 nebo 3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Úprava dávkování u všech pacientů

Pokud se během léčby ribavirinem v kombinaci s interferonem alfa-2b projeví závažné nežádoucí účinky nebo abnormality laboratorních testů, upravte dávky obou přípravků podle potřeby tak, aby nežádoucí účinky opět vymizely. Tyto pokyny byly vypracovány v rámci klinických studií zaměřených na modifikaci dávkování (viz Pokyny pro modifikaci dávek, **Tabulka 3**). Jelikož pro výsledek léčby může být podstatné dodržování léčby, měla by se dávka co možná nejvíce udržovat v blízkosti doporučeného standardního dávkování. Není možné vyloučit potenciálně negativní dopad snížení dávky ribavirinu na účinnost.

Tabulka 3 Pokyny pro modifikaci dávek na základě laboratorních parametrů			
Laboratorní hodnoty	Snižte pouze denní dávku přípravku Ribavirin BioPartners (viz poznámka 1), pokud:	Snižte pouze dávku interferonu alfa-2b (viz poznámka 2), pokud:	Přerušete kombinovanou terapii, pokud je dosaženo níže uvedených hodnoty testu:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze Děti a mladiství: neuplatňuje se (viz bod 4.4)	pokles hemoglobinu o ≥ 2 g/dl během kteréhokoli čtyřtýdenního období během léčby (permanentní snížení dávky)		< 12 g/dl po čtyřech týdnech redukce dávky
Leukocyty	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofily	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	< $50 \times 10^9/l$ (dospělí) < $70 \times 10^9/l$ (děti a mladiství)	< $25 \times 10^9/l$ (dospělí) < $50 \times 10^9/l$ (děti a mladiství)
Bilirubin–přímý	-	-	2,5xULN*
Bilirubin–nepřímý	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (dospělí) > 5 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a mladiství léčení interferonem alfa-2b)
Sérový kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl

Clearance kreatininu	-	-	Přerušte terapii přípravkem Ribavirin BioPartners, jestliže CrCl < 50 ml/minutu
Alaninaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST)	-	-	2x vyšší než výchozí hodnoty a > 10xULN*

* Horní hranice normálního rozmezí

*** Seznamte se s informacemi o úpravě dávkování a přerušení terapie v SPC pro interferon alfa-2b.

Poznámka 1: U dospělých pacientů je první snížení dávky přípravku Ribavirin BioPartners o 200 mg/den (s výjimkou pacientů užívajících 1 400 mg, u kterých by se měla dávka snižovat o 400 mg/den). Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku Ribavirin BioPartners je o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka přípravku Ribavirin BioPartners je snížena na 600 mg denně, budou užívat jednu tabletu 200 mg ráno a dvě tablety 200 mg večer.

U dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa-2b snižujte dávku přípravku Ribavirin BioPartners na 7,5 mg/kg/den.

Poznámka 2: U dospělých pacientů, dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa-2b snižujte dávku interferonu alfa-2b o polovinu.

Speciální skupiny pacientů

Pacienti s nedostatečností funkce ledvin: U pacientů s nedostatečností funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky ribavirinu v důsledku snížení zdanlivé clearance kreatininu u těchto pacientů (viz bod 5.2). Proto se doporučuje před zahájením podávání ribavirinu u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Nemocní s clearancí kreatininu <50 ml/min nesmí být přípravkem Ribavirin BioPartners léčeni (viz bod 4.3). Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anémie. Pokud koncentrace kreatininu v séru stoupne na > 2,0 mg/dl (viz **Tabulka 3**), je nutno podávání ribavirinu a alfa-2b/interferonu alfa-2b přerušit.

Pacienti s nedostatečností funkce jater: Mezi ribavirinem a jaterními funkcemi nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu není u pacientů s nedostatečností jater nutná žádná úprava dávkování ribavirinu. Použití ribavirinu je kontraindikováno u pacientů se závažnou nedostatečností funkce jater nebo dekompenzovanou cirhózou (viz bod 4.3).

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let): Není patrný žádný signifikantní s věkem související účinek na farmakokinetiku ribavirinu. Nicméně, podobně jako u mladších pacientů, je i zde nutno před zahájením léčby ribavirinem vyšetřit funkci ledvin (viz bod 5.2).

Pacienti mladší než 18 let: Ribavirin se může užívat v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých. Výběr formulace závisí na individuální charakteristice pacienta (viz bod 4.1). Bezpečnost a účinnost ribavirinu s ostatními formami interferonu (tj. ne alfa-2b) nebyly u těchto pacientů hodnoceny.

Pacienti současně infikovaní HCV/HIV: U pacientů s režimem léčby nukleosidovým inhibitem reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) ve spojení s ribavirinem a interferonem alfa-2b může být riziko mitochondriální toxicity, laktátové acidózy a jaterní dekompenzace zvýšené (viz bod 4.4). Prosím, přečtěte si také příslušné informace o antiretrovirových léčivých přípravcích.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.6 a 5.3). Léčba přípravkem Ribavirin BioPartners nesmí být zahájena, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.

- Kojení.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze, včetně nestabilní nebo nekontrolované choroby srdeční v předchozích šesti měsících (viz bod 4.4).
- Pacienti mající závažně oslabující zdravotní stav.
- Pacienti s chronickým selháním ledvin, pacienti s clearance kreatininu <50 ml/min a/nebo na hemodialýze.
- Závažná nedostatečnost funkce jater (Child-Pugh klasifikace B nebo C) nebo dekompenzovaná jaterní cirhóza.
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anemie).
- Nasazení peginterferonu alfa-2b je kontraindikováno u HCV/HIV pacientů s cirhózou a při Child-Pughově skóre ≥ 6 .

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Vzhledem k současnému podávání peginterferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b:

- Autoimunitní hepatitida nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS):

U některých pacientů byly během kombinované léčby ribavirinem s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného šestiměsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených ribavirinem v kombinaci s interferonem alfa-2b byly v průběhu léčby a během šestiměsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických poruch. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu přípravkem Ribavirin a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze: Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba přípravkem Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání přípravku Ribavirin a interferonu alfa-2b nebo peginterferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa vyšší riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Růst a vývoj (dětí a mladistvů):

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí, i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí:

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a mladistvých, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, jejíž reverzibilita je nejistá.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresi nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobém ovlivnění pohlavního dospívání.

Na základě výsledků klinických studií se dospělo k závěru, že užití ribavirinu jako monoterapie není účinné a že přípravek Ribavirin nesmí být užíván samostatně. Bezpečnost a účinnost kombinované terapie byly prokázány výhradně pro kombinaci ribavirinu s injekčním roztokem peginterferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b.

Všichni pacienti ve vybraných studiích s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Aktuální léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Hemolýza: Pokles koncentrací hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl byl v klinických studiích pozorován až u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a mladistvých léčených ribavirinem v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když ribavirin nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anémie spojená s podáváním ribavirinu vést ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbací příznaků koronárního onemocnění, eventuálně k obojímu. Proto je nutno ribavirin pacientům s preexistujícím srdečním onemocněním podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3). Před zahájením terapie musí být zhodnocen stav srdečních funkcí a během terapie pak průběžně klinicky monitorován; pokud dojde k jakémukoli zhoršení, je nutno terapii ukončit (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární systém: Dospělí pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívejšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. Doporučuje se, aby u pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi bylo provedeno elektrokardiografické vyšetření před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušování léčby. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Akutní přecitlivělost: V případě vzniku akutní reakce z přecitlivělosti (např. kopřivka, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) je nutno léčbu přípravkem Ribavirin neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapii. Přechodně se objevující exantémy přerušování léčby nevyžadují.

Oční změny: Ribavirin se používá v kombinované terapii s interferony alfa. U kombinované terapie s interferonem alfa byla vzácně hlášena retinopatie zahrnující krvácení do sítnice, retinální exsudáty, edém papily, neuropatii optiku a okluzi retinální tepny nebo žíly, což může vést ke ztrátě zraku. Všichni pacienti by měli na začátku léčby podstoupit oční vyšetření. Jakýkoli pacient, který si stěžuje

na zhoršení nebo ztrátu zraku, musí podstoupit neprodlené a úplné oční vyšetření. Pacienti s preexistujícími oftalmologickými poruchami (např. diabetickou nebo hypertonickou retinopatií) by měli v průběhu kombinované léčby s interferony alfa podstupovat periodická oftalmologická vyšetření. Kombinovaná terapie s interferony alfa by se měla vysadit u pacientů, u kterých se rozvinou nové oční poruchy nebo u kterých se stávající oční poruchy zhorší.

Jaterní funkce: Každý pacient, u něhož se v průběhu léčby vyvinou významnější poruchy jaterní funkce, musí být pečlivě monitorován. Přerušete léčbu u těch pacientů, u kterých se prodlužují markery koagulace, což může být známkou jaterní dekompenzace.

Potenciál k exacerbací imunodeprese: V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů současného podávání peginterferonu a ribavirinu s azatioprinem. Tato myelotoxická byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azatioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna ze dvou terapií, tj. buď pouze léčba peginterferonem a ribavirinem, nebo pouze azatioprinem (viz bod 4.5).

Doplňkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající:

Přibližně u 12 až 21 % dětí léčených ribavirinem a interferonem alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby interferonem alfa-2b musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba interferonem alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě ribavirinem a interferonem alfa-2b a při léčbě ribavirinem a peginterferonem alfa-2b byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Současná koinfekce HCV/HIV:

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních se současnou HCV koinfekcí, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a d4T) ve spojení s léčbou interferonem alfa 2b/ribavirinem. Když je podáván ribavirin, měli by lékaři pečlivě monitorovat markery mitochondriální toxicity a laktátové acidózy u HIV-pozitivních pacientů s NRTI režimem léčby. Zvláště:

- se nedoporučuje společné podávání přípravku Ribavirin BioPartners a didanosinu vzhledem k riziku mitochondriální toxicity (viz bod 4.5).
- by se mělo zabránit společnému podávání přípravku Ribavirin BioPartners a stavudinu, aby se omezilo riziko překrývající se mitochondriální toxicity.

Jaterní dekompenzace u pacientů infikovaných současně HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

U koinfikovaných pacientů s pokročilou cirhózou, kteří dostávají vysoce účinnou antiretrovirovou léčbu (highly active anti-retroviral therapy, HAART), může být vyšší riziko jaterní dekompenzace a úmrtí. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může riziko u této skupiny pacientů zvýšit. Další vstupní faktory u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentraci bilirubinu v séru.

Koinfikovaní pacienti léčení současně antiretrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se stanovováním jejich Child-Pughova skóre během léčby. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba proti hepatitidě okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

Hematologické abnormality u pacientů infikovaných současně HCV/HIV:

U pacientů se současnou infekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a HAART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anemie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout

snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 a „Laboratorní testy“ níže a bod 4.8).

Pacienti léčení ribavirinem a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anémie; současné užívání ribavirinu se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s nízkými počty CD4:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnutí a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Ribavirin BioPartnersa peginterferonem alfa-2b.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii ribavirinu s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b bylo hlášeno poškození zubů a periodontu, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací ribavirinu s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice dutiny ústní. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní testy: U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet krevních destiček, elektrolyty, sérový kreatinin, jaterní testy, kyselina močová). Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby přípravkem Ribavirin jsou považovány následující hodnoty:

- | | |
|--------------|---|
| • Hemoglobin | Dospělí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
Děti a mladiství: ≥ 11 g/dl (dívky); ≥ 12 g/dl (chlapci) |
| • Trombocyty | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofily | $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ |

Laboratorní vyšetření se má provádět ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

Ženy ve fertilním věku: Pacientky musí procházet rutinním těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Partnerky pacientů musí procházet rutinním těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.6).

Hladina kyseliny močové se může při užívání ribavirinu zvýšit kvůli hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost vzniku dny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus ribavirinu není zprostředkováván žádným enzymem cytochromu P450. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450. Studie toxicity nenaznačují indukci jaterních enzymů ribavirinem. Proto existuje minimální potenciál pro interakce na bázi enzymu P450.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může ribavirin ovlivnit metabolismus azatioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-metyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azatioprinem. Současné podávání pegylovaných interferonů alfa a ribavirinu s azatioprinem by proto mělo být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání ribavirinu současně s azatioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických

parametrů po celou dobu souběžného podávání azatioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, měla by být léčba těmito léky ukončena (viz bod 4.4).

Zatím nebyly provedeny žádné studie interakce ribavirinu s jinými léky, s výjimkou peginterferonu alfa-2b, interferonu alfa-2b a antacid.

Interferon alfa-2b: Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi ribavirinem a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

Antacida: Současné podání antacid obsahujících hořčík, hliník a simetikon snižovalo biologickou dostupnost ribavirinu podaného v dávce 600 mg; hodnota AUC₀₋₁₂ se snížila o 14 %. Je možné, že snížení biologické dostupnosti v této studii bylo způsobeno zpožděním pasáže ribavirinu či změnou pH. Tato interakce se nepovažuje za klinicky relevantní.

Nukleosidové analogy: Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie ribavirin zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita může potencovat riziko laktátové acidózy indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosin nebo abakavir). Společné podávání přípravku Ribavirin Biopartners a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4). Zhoršení anémie způsobené ribavirinem bylo hlášeno, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anémie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anémie navozené zidovudinem.

Možnost vzniku jakýchkoli interakcí může přetrvávat po dobu až dvou měsíců (pětinásobek poločasu pro ribavirin) po skončení léčby ribavirinem v důsledku jeho dlouhého poločasu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce ribavirinu s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo inhibitory proteáz.

V literatuře jsou ohledně současného podávání abakaviru a ribavirinu hlášeny protikladné výsledky. Některé údaje naznačují, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientů, kteří dostávají ART obsahující abakavir, může být riziko snížené míry odpovědi na léčbu pegylovaným interferonem/ribavirinem. Při současném podávání obou léčiv je třeba postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Užívání přípravku Ribavirin Biopartners během těhotenství je kontraindikováno.

Preklinické údaje:

- Fertilita: Ve studiích na zvířatech působil ribavirin reverzibilní účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál ribavirinu byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytl se již v dávkách ve výši jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka (viz bod 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirin indukuje genotoxicitu (viz bod 5.3).

Pacientky: Přípravek Ribavirin nesmí užívat těhotné ženy (viz body 4.3 a 5.3). U pacientek je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění (viz bod 5.3). Léčba přípravkem Ribavirin nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci; během této doby je nutno každý měsíc provádět rutinní těhotenský test. Pokud k těhotenství během léčby či do čtyř měsíců po jejím ukončení přesto dojde, pacientka musí být poučena o významném riziku teratogenního účinku ribavirinu na plod.

Pacienti-muži a jejich partnerky: Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek Ribavirin (viz body 4.3 a 5.3). Ribavirin se shromažďuje uvnitř buněk a z organismu se uvolňuje velice pomalu. Není známo, zda ribavirin obsažený ve spermatu uplatní své potenciální teratogenní nebo genotoxické účinky na lidské embryo/plod. Ačkoliv údaje o přibližně 300 prospektivně sledovaných těhotenstvích s expozicí ribavirinu u otce neukázaly vzrůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací ani žádný specifický typ malformace, buď mužským pacientům nebo jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Ribavirin a po dobu sedmi měsíců po jejím ukončení používali účinnou antikoncepci. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí ribavirinu do organismu partnerky.

Kojení: Není dosud známo, zda je ribavirin vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě je nutno kojení před zahájením léčby přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ribavirin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; nicméně peginterferon alfa-2b nebo interferon alfa-2b používané v kombinaci s ribavirinem však takový účinek mohou mít. Proto pacienti, u nichž se v průběhu léčby objeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí pacienti:

Bezpečnost ribavirinu byla hodnocena na základě dat ze čtyř klinických studií, provedených u pacientů bez předchozí expozice interferonu: ve dvou studiích bylo sledováno podávání ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b, ve dvou studiích pak v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pacienti léčení kombinací interferonu alfa-2b a ribavirinu po předchozím relapsu následujícím po terapii interferonem nebo pacienti léčení po kratší dobu se pravděpodobně vyznačují lepším bezpečnostním profilem, než je popsáno dále.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 4** vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení u dospělých, dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni po 1 rok, a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. V **Tabulce 4** jsou také zmíněny některé nežádoucí účinky, obecně připisované léčbě interferonem, ale hlášené v souvislosti s terapií hepatitidy C (v kombinaci s ribavirinem). Nahlédněte také do SPC peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b kvůli nežádoucím účinkům, které lze připsat monoterapii interferony. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky přípravku Ribavirin Biopartners v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b hlášené během klinických hodnocení nebo po uvedení na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Bakteriální infekce, (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, zánět středouší, rinitida, infekce močových cest
Méně časté:	Infekce v místě vpichu injekce, infekce dolních cest dýchacích

Vzácné:	Pneumonie*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Nespecifikované novotvary
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolitická anémie, leukopénie, trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie*
Není známo:	Čistá aplazie červené řady, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Přecitlivělost na léky
Vzácné:	Sarkoidóza*, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená)
Není známo:	Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom, systémový lupus erytematos, vaskulitida, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, bronchokonstrikce, anafylaxe
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalcémie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémie*
Velmi vzácné:	Hypertriglyceridémie*
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, nespavost
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmatenost, agitace, hněv, změna chování, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč
Méně časté:	Pokusy o sebevraždu, panická ataka, halucinace
Vzácné:	Bipolární poruchy*
Velmi vzácné:	Sebevražda*
Není známo:	Vražedné myšlenky*, mánie*, změna mentálního stavu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať, suchost v ústech, narušené soustředění
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, parestezie, dysfonie, ztráta chuti, hypestezie, hyperestezie, hypertonie, spavost, porucha pozornosti, třes, dysgeuzie
Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Křeče (konvulze)*
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení*, cerebrovaskulární ischemie*, encefalopatie*, polyneuropatie*
Není známo:	Obrna tvářového nervu, mononeuropatie
Poruchy oka	

Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, konjunktivitida, podráždění oka, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy, suché oko
Vzácné:	Krvácení do sítnice*, retinopatie (včetně makulárního edému)*, okluze retinální tepny*, okluze retinální žíly*, neuritida optiku*, edém papily*, zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli*, retinální exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Závrať, narušení/ztráta sluchu, tinitus, bolest ucha
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Kardiomyopatie, arytmie*
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie*
Není známo:	Perikardiální výpotek*, perikarditida*
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, záchvatovitě zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Velmi vzácné:	Periferní ischemie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Dušnost, kašel
Časté:	Epistaxe, respirační porucha, kongesce dýchacích cest, kongesce vedlejších nosních dutin, nosní kongesce, rýma, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, faryngolaryngeální bolest, neproduktivní kašel
Velmi vzácné:	Plicní infiltráty*, pneumonitida*, intersticiální pneumonitida*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha
Časté:	Ulcerózní stomatitida, stomatitida, ulcerace v ústech, kolitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, gastroezofageální reflux*, glositida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení z dásní, gingivitida, řídká stolice, porucha zubů, zácpa, plynatost
Méně časté:	Pankreatitida, bolest v ústech
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida*
Není známo:	Periodontální porucha, zubní porucha
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hepatomegalie, žloutenka, hyperbilirubinemie*
Velmi vzácné:	Hepatotoxicita (včetně fatální)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, svědění, suchost kůže, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, erytematózní exantém, noční pocení, hyperhidróza, dermatitida, akné, furunkl, erytém, urtikárie, kožní porucha, modřina, zvýšené pocení, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů*

Velmi vzácné:	Stevens Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spazmy, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kosti, svalová slabost
Vzácné:	Rabdomyolýza*, myositida*
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience*
Velmi vzácné:	Nefrotický syndrom*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menoragie, menstruační porucha, dysmenorea, bolest prsu, porucha vaječníku, poševní porucha. <u>Muži</u> : impotence, prostatitida, erektilní dysfunkce, sexuální dysfunkce (nespecifikováno)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, slabost, podráždění
Časté:	Bolest hrudi, hrudní dyskomfort, periferní otok, malátnost, bolest v místě vpichu injekce, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Otok v obličeji
Vzácné:	Nekróza v místě vpichu injekce
Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Šrdeční šelest

* Protože se ribavirin vždy předepisuje s alfa-interferonovým přípravkem a vyjmenované nežádoucí účinky zahrnují i ty, které odrážejí zkušenosti po uvedení na trh a u kterých není možné přesně kvantifikovat jejich frekvenci, výše hlášená frekvence pochází z klinických hodnocení používajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

Snížení koncentrace hemoglobinu o >4 g/dl bylo pozorováno u 30 % pacientů léčených kombinací ribavirinu a peginterferonu alfa-2b a u 37 % pacientů léčených kombinací ribavirinu a interferonem alfa-2b. Pod 10 g/dl poklesly koncentrace hemoglobinu u 14 % dospělých pacientů a 7 % dětí a mladistvých léčených kombinací ribavirinu buď s peginterferonem alfa-2b, nebo interferonem alfa-2b.

Většina zaznamenaných případů anemie, neutropenie a trombocytopenie měla jen mírný charakter (stupeň 1 nebo 2 podle klasifikace WHO). U pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b se vyskytlo několik případů těžké neutropenie (stupeň 3 podle WHO: 39 ze 186 [21 %]; a stupeň 4 podle WHO: 13 ze 186 [7 %]); v této léčebné skupině byla u 7 % subjektů hlášena leukopenie 3. stupně dle WHO.

Vzestup hladiny kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojený s hemolýzou byl pozorován v klinických studiích u některých pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, ale hladiny se vrátily k normálu do čtyř týdnů po ukončení terapie. Mezi pacienty se zvýšenými hladinami kyseliny močové se jen ve velmi málo případech vyvinuly klinické známky dny, žádný pacient pak nevyžadoval změny v léčbě či vyřazení z klinických studií.

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří byli léčeni ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, byly další nežádoucí účinky (nehlášené u pacientů s jedinou infekcí) hlášené v klinických hodnoceních s frekvencí >5 % následující: orální kandidóza (14 %), získaná lipodystrofie (13 %), pokles počtu lymfocytů CD4 (8 %), snížení chuti k jídlu (8 %), elevace gamaglutamyltransferázy (9 %), bolest zad (5 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (6 %), elevace lipázy (6 %) a bolest končetiny (6 %).

Mitochondriální toxicita:

U HIV-pozitivních pacientů léčených režimem NRTI společně s ribavirinem pro koinfekci HCV byla hlášena mitochondriální toxicita a laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Laboratorní hodnoty u pacientů současně infikovaných HCV/HIV:

Ačkoliv se hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie a anemie) objevovala častěji u pacientů současně infikovaných HCV/HIV, většinou ji bylo možno zvládnout úpravou dávky a jen vzácně si vyžádala předčasné přerušení léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, než u pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s interferonem alfa-2b. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % pacientů (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm³. Anemie (hemoglobin <9,4 g/dl) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pokles počtu lymfocytů CD4:

Léčba ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vysazení terapie reverzibilní. Užívání ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N = 25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk <200/μl (viz bod 4.4).

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Děti a mladiství:

V kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a mladistvými pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a ribavirinu byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a mladistvých byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem trvající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, jejíž reverzibilita není jistá (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Podle předběžných údajů z části tohoto klinického hodnocení s dlouhodobým následným sledováním došlo u 22 % dětí (16/74) ke snížení výškového percentilu o > 15 percentilů, z toho u 3 dětí (4 %) došlo ke snížení o > 30 percentilů navzdory tomu, že už uplynul více než 1 rok od vysazení léčby. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku (viz bod 4.4).

V tomto klinickém hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě vpichu injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě vpichu injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

V kombinaci s interferonem alfa-2b

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let léčených kombinací léčby interferonu alfa-2b a ribavirinu přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a mladistvých podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoli během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod průměrem normativní populace i méně než jejich průměrná vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem trvající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, jejíž reverzibilita je nejistá. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho byly v průběhu léčby a během šestiměsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 5** vycházejí ze zkušeností ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a mladistvých užívajících ribavirin s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b hlášené velmi často, často a méně často během klinických hodnocení u dětí a mladistvých	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, nazofaryngitida, streptokoková faryngitida, zánět středouší, sinusitida, zubní absces, chřipka, orální herpes, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Méně časté:	Pneumonie, askarióza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	

Časté:	Nespecifikované novotvary
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizace
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu
Časté:	Hypertriglyceridémie, hyperurikémie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, nespavost, emoční labilita
Časté:	Sebevražedné myšlenky, agrese, zmatenost, afektovanost, porucha chování, agitace, náměsíčnost, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, narušené soustředění, spavost, porucha pozornosti, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Méně časté:	Krvácení do spojivek, svědění očí, keratitida, rozmazané vidění, světloplachost
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	
Časté:	Bledost, záchvatovité zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní části břicha, zvracení, průjem, nevolnost

Časté:	Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, aftózní stomatitida, dyspepsie, cheilóza, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, porucha zubu, žaludeční dyskomfort, bolest úst
Méně časté:	Gingivitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Abnormální funkce jater
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, vyrážka
Časté:	Svědění, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, ekzém, hyperhidróza, akné, kožní porucha, porucha nehtů, odbarvení kůže, suchá kůže, erytém, modřina,
Méně časté:	Porucha pigmentace, atopická dermatitida, olupování kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Pomocování, porucha močení, močová inkontinence, proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Dívky</u> : amenorea, menoragie, menstruační porucha, poševní porucha. <u>Chlapci</u> : bolest varlat
Méně časté:	<u>Dívky</u> : dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, erytém v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, slabost, malátnost, podráždění
Časté:	Bolest hrudi, otok, bolest, svědění v místě vpichu injekce, vyrážka v místě vpichu injekce, suchost v místě vpichu injekce, pocit chladu
Méně časté:	Hrudní dyskomfort, bolest tváře, zatvrdlina v místě vpichu injekce
Vyšetření	
Velmi časté:	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšení tyreoglobulinu
Méně časté:	Pozitivní protilátka proti štítné žláze
Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu	
Časté:	Kožní lacerace
Méně časté:	Pohmoždění

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace ribavirinu/peginterferon alfa-2b byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, bílých krvinek, destiček, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

4.9 Předávkování

V klinických studiích s ribavirinem podávaným v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g ribavirinu (50 x 200 mg) a 39 mil.m.j. přípravku interferon alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 mil.m.j.) v průběhu jediného dne, a to u jednoho pacienta v sebevražedném úmyslu. Pacient byl po dobu dvou dnů sledován na jednotce intenzivní péče, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí účinky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo účinkující antivirotika, nukleosidy a nukleotidy (s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy), ATC kód: J05AB04.

Ribavirin je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b účinkuje proti HCV, je zatím neznámý. Perorální formy ribavirinu byly zkoušeny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie ribavirinem nijak neovlivnila eliminaci HCV-RNA či zlepšení jaterní histologie ani v průběhu 6 až 12 měsíců léčby, ani během 6 měsíců dalšího sledování po jejím ukončení.

Klinické studie s ribavirinem u dospělých

Podávání ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b bylo hodnoceno v řadě klinických studií. Do těchto studií byli zařazováni pacienti s chronickou hepatitidou C potvrzenou pozitivním nálezem při analýze HCV-RNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) (>30 IU/ml), jaterní biopsií konzistentní s histologickou diagnózou chronické hepatitidy bez jakékoli jiné známé příčiny chronické hepatitidy a abnormální sérovou koncentrací ALT.

Dosud neléčení pacienti

Ve třech studiích bylo hodnoceno podávání interferonu u dosud neléčených pacientů; ve dvou z nich byla podávána kombinace ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jedné ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Ve všech případech šlo o léčbu v trvání jednoho roku a o další sledování pacientů po dobu šesti měsíců. Setrvalá odpověď na konci dalšího sledování byla po přidání ribavirinu k interferonu alfa-2b významně zvýšena (41 % versus 16 %, $p < 0,001$).

V klinických studiích C95-132 a I95-143 byla léčba kombinací ribavirinu + interferon alfa-2b statisticky významně účinnější než interferonem alfa-2b v monoterapii (dvojnásobně vyšší setrvalá odpověď). Při kombinované terapii došlo rovněž k poklesu počtu relapsů.

V klinické studii C/I98-580 byla 1 530 dříve neléčeným pacientům podávána po dobu jednoho roku jedna z následujících kombinací:

- Ribavirin (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) (n = 511).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 1 měsíce, a následně 0,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 11 měsíců) (n = 514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát týdně) (n = 505).

V této studii byla kombinace ribavirinu a peginterferonu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) statisticky významně účinnější než kombinace ribavirinu a interferonu alfa-2b, a to především u pacientů infikovaných genotypem 1. Setrvalá odpověď byla hodnocena podle počtu odpovědí po šesti měsících od ukončení léčby.

Genotyp HCV a výchozí virová nálož jsou prognostickými faktory, o nichž je známo, že ovlivňují počet příznivých odpovědí na léčbu. V této studii se nicméně ukázalo, že počet příznivých odpovědí na léčbu závisel rovněž na velikosti dávky ribavirinu podávaného v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b. U těch pacientů, jimž byl podáván ribavirin v dávkách > 10,6 mg/kg (tzn. 800 mg u typického pacienta o hmotnosti 75 kg), byl počet příznivých odpovědí na léčbu bez ohledu na genotyp HCV i virovou nálož statisticky významně vyšší než u těch pacientů, jimž byl ribavirin podáván v dávkách ≤10,6 mg/kg (**tabulka 6**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

Tabulka 6 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací Ribavirin + peginterferon alfa-2b (v závislosti na dávce ribavirinu (mg/kg), genotypu a virovému zatížení)				
Genotyp HCV	Dávka přípravku Ribavirin (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všechny genotypy	Všechny	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všechny	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všechny	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P 0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j.)

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **tabulce 7**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni ribavirinem (800 mg/den) a peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg/týden), a na ty, kteří byli léčeni ribavirinem (800 mg/den) a interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden), všichni po dobu 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a peginterferonem alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou ribavirinem (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden). Délka léčby činila 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží <800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 7 Setrvalá virologická odpověď v závislosti na genotypu při podávání ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa- 2b u pacientů infikovaných současně HCV/HIV		
	Klinické hodnocení 1¹	Klinické hodnocení 2²

	Ribavirin (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden)	Ribavirin (800 mg/den) + interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně)	hodnota p ^a	Ribavirin (800-1 200 mg/ den) ^d + peginterferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týdně)	Ribavirin (800-1 200 mg/ den) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně)	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión mezinárodních jednotek

a: hodnota p podle Cochran-Mantel Haenszelova chi-kvadrát testu.

b: hodnota p podle chi-kvadrát testu.

c: subjekty <75 kg byly léčeny peginterferonem alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty ≥75 kg dávkou peginterferonu alfa-2b 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg pro pacienty <60 kg, 1 000 mg pro pacienty 60-75 kg a 1 200 mg pro pacienty >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.

Histologická odpověď

Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51 %). Jak Metavir skóre, tak Ishakovův stupeň u subjektů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b poklesly. Tento pokles byl významný mezi respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi nonrespondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy.

Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

Opětná léčba pacientů s relapsem při kombinované léčbě ribavirinem a interferonem alfa-2b

Ve dvou studiích bylo hodnoceno podávání ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b u pacientů s relapsem onemocnění (C95-144 a 195-145); 345 nemocných s chronickou hepatitidou, u kterých došlo k relapsu po předchozí léčbě interferonem, bylo léčeno po dobu šesti měsíců a poté ještě dalších šest měsíců sledováno. Léčba kombinací ribavirinu a interferonu alfa-2b vedla k setrvalé virologické odpovědi, která byla desetkrát vyšší než při podávání interferonu alfa-2b samotného (49 % versus 5 %, $p < 0,0001$). Tento pozitivní účinek byl udržován bez ohledu na standardní prediktory odpovědi na interferon alfa-2b, jako je viremie, HCV genotyp a histologický staging.

Údaje o dlouhodobé účinnosti - dospělí

Dvě rozsáhlé dlouhodobé pokračující studie zahrnovaly 1 071 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj), respektive 567 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s pegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj). Cílem těchto klinických hodnocení bylo posoudit trvání setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a zhodnotit vliv pokračující virové negativity na klinické parametry. Alespoň 5 let bylo po léčbě dlouhodobě sledováno 462, respektive 327 pacientů. K relapsu došlo u 12 ze 492 dlouhodobě reagujících pacientů, respektive pouze u 3 ze 366 dlouhodobě reagujících pacientů.

Kaplan-Meierův odhad pro pokračující setrvalou odpověď po 5 letech je 97 % (95-procentní interval spolehlivosti: 95-99 %) u pacientů, kterým byl podáván nepegylovaný interferon alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj), a 99 % (95-procentní interval spolehlivosti: 98-100 %) u pacientů, kterým byl podáván pegylovaný interferon alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj).

Setrvalá virologická odpověď po léčbě chronické HCV interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným, s ribavirinem nebo bez něj) vede k dlouhodobé eradikaci viru, čímž infekce jater

odezní a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky přípravku Ribavirin u dětí a mladistvých:

Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumné RT-PCR analýzy) byly zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a užívali ribavirin 15 mg/kg denně a interferon alfa-2b 3 mil.m.j./m² třikrát týdně po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalých virologických odpovědí byla v obou multicentrických klinických studiích podobná u dětí a mladistvých jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů z těchto dvou multicentrických klinických studií u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivé zvážení poměru prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 8**.

Tabulka 8. Setrvalá virologická odpověď: děti a mladiství bez předchozí léčby	
	Ribavirin 15 mg/kg/den + interferon alfa-2b 3 mil.m.j./m² 3x týdně
Celková odpověď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

^a Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR analýzy na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti – děti a mladiství

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě ve dvou dříve zmiňovaných multicentrických klinických hodnoceních. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem tohoto klinického hodnocení bylo každoročně hodnotit stálost setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a posoudit vliv pokračující virologické negativity na klinické výsledky u pacientů, u kterých po 48-týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem přetrvávala virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnů následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické virové hepatitidy C. Nevylučuje to však případy spojené s hepatitidou, ke kterým dochází u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém perorálním podání se ribavirin rychle vstřebává (průměr T_{max} = 1,5 hodiny), po čemž následuje rychlá distribuce a delší fáze vylučování (poločas vstřebání, distribuce a vylučování jedné dávky jsou 0,05, respektive 3,73 a 79 hodin). Vstřebávání je rozsáhlé s tím, že asi 10 % radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí. Absolutní biologická dostupnost se však pohybuje mezi

45 %-65 %, pravděpodobně v důsledku metabolismu první pasáže. Existuje lineární závislost mezi dávkou a AUC_{tf} po podání jedné dávky ribavirinu v rozmezí 200-1 200 mg. Distribuční objem je asi 5 000 l. Ribavirin se neváže na bílkoviny plazmy.

Ukázalo se, že po podání jedné perorální dávky vykazuje ribavirin vysokou farmakokinetickou variabilitu mezi jedinci i u jednoho jedince (variabilita u jednoho jedince cca 30 % u AUC i C_{max}), což může být způsobeno rozsáhlým metabolismem při prvním průchodu játry a přenosem v rámci krevního kompartmentu a mimo něj.

Transport ribavirinu do neplasmatického kompartmentu byl velmi rozsáhle studován v červených krvinkách, kde bylo zjištěno, že přednostně probíhá prostřednictvím rovnovážných nukleosidových přenašečů e_s typu. Tento typ přenašečů se nachází téměř ve všech typech buněk a může vysvětlovat vysoký distribuční objem ribavirinu. Poměr koncentrací ribavirinu v krvi a plazmě je přibližně 60:1; přebytek ribavirinu v krvi je v důsledku hromadění nukleotidů ribavirinu v erytrocytech.

Ribavirin má dvě metabolické cesty: 1) cestu reverzibilní fosforylace; 2) rozkladnou cestu spočívající v deribosylaci a amidové hydrolýze za vzniku metabolitu triazolkarboxykyseliny. Jak ribavirin, tak jeho metabolity triazolkarboxamid a triazolkarboxykyselina jsou také vylučovány ledvinami.

Při podání vícenásobné dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou AUC_{12h} šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po perorálním podání 600 mg dvakrát denně bylo dosaženo rovnovážného stavu přibližně po čtyřech týdnech s průměrnými koncentracemi v plazmě v rovnovážném stavu okolo 2 200 ng/ml. Po skončení dávkování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplasmatického kompartmentu.

Přestup do semenné tekutiny: Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou byla stanovena a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě.

Vliv potravy: Biologická dostupnost jednotlivé perorálně podané dávky ribavirinu se při současném podání potravy s vysokým obsahem tuku zvýšila (hodnoty AUC_{tf} a C_{max} vzrostly o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných v této studii s podáním jednotlivé dávky není známa. V pilotní studii účinnosti léčby byli pacienti instruováni, aby za účelem dosažení maximálních plazmatických koncentrací ribavirinu užívali lék současně s jídlem.

Funkce ledvin: U pacientů s dysfunkcí ledvin došlo ke změně farmakokinetiky po jednorázovém podání ribavirinu (zvýšení AUC_{tf} i C_{max}) ve srovnání s kontrolními jedinci (clearance kreatininu >90 ml/min). K tomu zřejmě dochází v důsledku snížení zdánlivé clearance u těchto pacientů. Koncentrace ribavirinu se hemodialýzou zásadně nemění.

Funkce jater: Farmakokinetika jedné dávky ribavirinu u pacientů s mírnou, středně závažnou či závažnou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace A, B nebo C) je podobná jako u normálních kontrolních jedinců.

Pacienti ve vyšším věku (>65 let): U starších jedinců nebylo provedeno konkrétní hodnocení farmakokinetiky. V populační farmakokinetické studii však nebyl věk klíčovým faktorem ve farmakokinetice ribavirinu; určujícím faktorem je funkce ledvin.

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena pomocí občasných vzorků hodnot sérových koncentrací ze čtyř kontrolovaných klinických studií. Vzniklý model clearance ukázal, že hlavními proměnnými jsou tělesná hmotnost, pohlaví, věk a sérový kreatinin. U mužů byla clearance přibližně o 20 % vyšší než u žen. Clearance se zvyšovala v závislosti na tělesné hmotnosti a snižovala ve věku nad 40 let. Účinky těchto proměnných na clearance ribavirinu mají zřejmě omezený klinický význam v důsledku významné zbytkové variability, která v daném modelu již nebyla zahrnuta.

Děti a mladiství:

Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirinu a interferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách dětem a mladistvým s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 9**.

Farmakokinetika ribavirinu a interferonu alfa-2b (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 9 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a Ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro Ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro interferon alfa-2b

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ribavirin: Ribavirin je embryotoxický či teratogenní, popřípadě obojí, v dávkách hluboko pod doporučenou dávkou pro člověka u všech zvířecích druhů, s nimiž byly studie prováděny. Byly zaznamenány malformace lebky, patra, očí, čelisti, končetin, kostry a trávicího ústrojí. Četnost a závažnost teratogenních účinků se zvyšovaly se stupňující se dávkou. Docházelo ke snížení přežití plodů i mláďat.

V klinické studii toxicity u novorozených potkanů, v níž se mláďatům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávce 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávce závislé zpomalení celkového růstu, které se následně projevilo jako mírné snížení tělesné hmotnosti, temeno-kostrční délky a délky kostí. Po uplynutí doby rekonvalescence byly změny na kosti holenní a stehenní minimální, i když v porovnání s kontrolními subjekty všeobecně statisticky významné, a to u samců při všech dávkováních a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopatologické účinky. Nebyl zaznamenán žádný vliv ribavirinu na neurobehaviorální nebo reprodukční vývoj. Plazmatické koncentrace zjištěné u mláďat potkanů byly nižší než koncentrace zjištěné při terapeutické dávce u lidí.

Červené krvinky jsou hlavním terčem toxicity ribavirinu ve zvířecích studiích. Krátce po začátku dávkování se objevuje anémie, která je však rychle reverzibilní po ukončení léčby.

V tříměsíčních a šestiměsíčních studiích u myši při zkoumání Ribavirinem vyvolaných účinků na varlata a sperma se vyskytly abnormality ve spermatu v dávkách 15 mg/kg a vyšších. Systémová expozice zvířat těmto dávkám je významně nižší než ta, které se dosáhne u lidí terapeutickými dávkami. Po ukončení léčby došlo k téměř úplnému zotavení z ribavirinem vyvolané toxicity varlat po jednom či dvou spermatogenních cyklech (viz bod 4.6).

Studie genotoxicity prokázaly, že ribavirin vykazuje určitou genotoxickou aktivitu. Ribavirin byl aktivní *in vitro* v transformačním Balb/3T3 testu. Genotoxická aktivita byla pozorována v testu myšního lymfomu a při dávkách 20-200 mg/kg i při mikronukleárním testu na myších. Dominantní test letality u potkanů byl negativní, což ukazuje, že dojde-li u potkanů k mutacím, tyto nejsou přenášeny samčími gametami.

Konvenční studie kancerogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (faktor 0,1 x u potkanů a 1 x u myši) neprokázaly kancerogenitu ribavirinu. Kromě toho ve studii kancerogenity trvající 26 týdnů za použití heterozygotního p53(+/-) modelu u myši, při maximální

tolerované dávce 300 mg/kg (faktor plasmatické expozice přibližně 2,5 ve srovnání s expozicí u lidí) ribavirin nevyvolal nádory. Tyto studie naznačují, že kancerogenní potenciál ribavirinu u člověka není pravděpodobný.

Ribavirin plus interferon: Pokud je ribavirin užit v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při užití uvedených látek samostatně. Hlavní změnou související s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anemie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z aktivních látek samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety obsahují:

mikrokrytalickou celulózu,
povidon 25,
krospovidon,
koloïdní oxid křemičitý,
magnezium-stearát.

Potah:

hypromelóza (E464),
oxid titaničitý (E171),
makrogol.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety Ribavirin BioPartners jsou baleny v blistrech složených z polyvinylchloridu (PVC)/polyvinylidenchloridu (PVdC) a hliníkové fólie.

Balení 84 , 112, 140 a 168 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/626/001	84 potahovaných tablet
EU/1/10/626/002	112 potahovaných tablet
EU/1/10/626/003	140 potahovaných tablet
EU/1/10/626/004	168 potahovaných tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. dubna 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 5 datované 27. dubna 2009 uvedené v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Neuplatňuje se. Registrace se týká generika s referenčním přípravkem, u něhož nebyla identifikována bezpečnostní rizika vyžadující doplňková opatření směřující k minimalizaci rizik.

PSUR

Schéma předkládání PSUR musí být v souladu se schématem předkládání PSUR referenčního přípravku.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ribavirin BioPartners 200 mg potahované tablety

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta Ribavirin BioPartners obsahuje 200 mg ribavirinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

84 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
140 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/626/001 (84 potahovaných tablet)
EU/1/10/626/002 (112 potahovaných tablet)
EU/1/10/626/003 (140 potahovaných tablet)
EU/1/10/626/004 (168 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ribavirin BioPartners

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Fólie blistru****1. LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biopartners GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Ribavirin BioPartners 200 mg potahované tablety ribavirinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Ribavirin BioPartners a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ribavirin BioPartners užívat
3. Jak se Ribavirin BioPartners užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ribavirin BioPartners uchovávat
6. Další informace

1. CO JE RIBAVIRIN BIOPARTNERS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Ribavirin BioPartners obsahuje jako účinnou látku ribavirin. Ribavirin BioPartners zastavuje množení mnoha typů virů, včetně viru hepatitidy C. Přípravek Ribavirin BioPartners se nesmí užívat bez interferonu alfa-2b, tj. Ribavirin BioPartners se nesmí užívat samotný.

Dříve neléčení pacienti:

Kombinace přípravku Ribavirin BioPartners s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b se užívá při léčbě pacientů ve věku 3 let a starších, kteří trpí chronickou infekční hepatitidou C (HCV), kromě genotypu I. Pro děti a mladistvé s tělesnou hmotností méně než 47 kg je k dispozici přípravek ve formě roztoku.

Dříve léčení dospělí pacienti:

Kombinace přípravku Ribavirin BioPartners s interferonem alfa-2b se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří v minulosti reagovali na léčbu interferonem alfa samotným, ale jejichž onemocnění se objevilo znovu.

Neexistují žádné informace o bezpečnosti nebo účinnosti užívání ribavirinu s jinými formami interferonu (tj. jinými než alfa-2b).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE RIBAVIRIN BIOPARTNERS UŽÍVAT

Ribavirin BioPartners se nedoporučuje užívat u pacientů ve věku méně než 3 roky.

Neužívejte Ribavirin BioPartners

Pokud cokoliv z následujícího platí pro Vás nebo Vaše dítě, o které pečujete, **neužívejte** Ribavirin BioPartners a **informujte svého lékaře**, jestliže:

- jste alergický/á (přecitlivělý/á) na ribavirin nebo na kteroukoli další složku přípravku Ribavirin BioPartners (viz bod 6, Další informace).
- jste těhotná či plánujete otěhotnět (viz bod „Těhotenství a kojení”).
- máte závažné zdravotné potíže, které Vás velmi oslabují, včetně závažného onemocnění ledvin.
- kojíte.

- jste měl/a kdykoli v minulosti nebo za posledních 6 měsíců závažné potíže se srdcem.
- máte ještě jiné závažné poruchy činnosti jater nesouvisející s chronickou hepatitidou C.
- trpíte jakýmkoli chorobami krve, například anemií (nízký počet červených krvinek), talasemií a srpkovitou anemií.
- trpíte autoimunitní hepatitidou nebo jakoukoli jinou poruchou imunitního systému nebo užíváte některý z tzv. imunosupresivních léků potlačujících Váš imunitní systém (který Vás chrání proti infekčním i některým dalším nemocem).

Děti a mladiství nesmí užívat kombinovanou léčbu přípravkem Ribavirin BioPartners a interferonem alfa, pokud mají závažné nervové nebo psychické problémy, například těžkou depresi, sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu nebo pokud měli takové problémy v minulosti.

Pokud jste v minulosti prodělal/a některou jinou závažnou nemoc, sdělte to svému lékaři.

Připomenutí: Určitě si také přečtěte oddíl „Neužívejte“ příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu s přípravkem Ribavirin BioPartners.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Ribavirin BioPartners je zapotřebí

Neprodleně vyhledejte lékařskou radu, pokud se u Vás při užívání této léčby vyvinou příznaky závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípání nebo vyrážka).

Děti a mladiství s tělesnou hmotností méně než 47 kg:
Užívání Ribavirin BioPartners tablet se nedoporučuje.

Měl(a) byste **informovat svého lékaře**, pokud cokoli z níže uvedeného platí pro Vás nebo pro Vaše dítě, o které pečujete:

- Jestliže jste dospělý/á a máte nebo jste měl/a závažnou **nervovou nebo mentální nemoc**, stavy zmatenosti, mdloby nebo **myšlenky na sebevraždu** nebo jste se **pokusil/a**, nebo jste v **minulosti zneužíval(a) látky** (např. alkohol nebo drogy).
- Jestliže jste někdy měl/a **deprese** nebo se během léčby přípravkem Ribavirin u Vás objeví příznaky související s depresemi (např. pocity smutku, sklíčenosti, atd.).
- Jste žena ve věku, kdy byste mohla **otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- Jste **muž** a Vaše partnerka je ve věku, kdy by mohla otěhotnět (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- Jestliže jste měl/a v minulosti závažné problémy se **srdcem** nebo srdeční onemocnění.
- Jestliže jste starší než **65 let** nebo máte zdravotní problémy s **ledvinami**.
- Jestliže máte nebo jste v minulosti měl/a jakékoli **závažné onemocnění**.
- Jestliže máte problémy se **štítnou žlázou**.

V průběhu léčby přípravkem Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa bylo hlášeno **poškození zubů a dásní**, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací ribavirinu s interferonem alfa byla hlášena **suchost ústní dutiny**, která by mohla způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke **zvracení**. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

V průběhu léčby přípravkem Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa mohou u pacientů vznikat **problémy s očima** nebo ve vzácných případech může dojít ke ztrátě zraku. Pokud dostáváte ribavirin v kombinaci s některým interferonem alfa, měl(a) byste na začátku léčby podstoupit oční vyšetření. Jakýkoli pacient, který si stěžuje na zhoršení nebo ztrátu zraku, musí podstoupit neprodleně a úplné oční vyšetření. Pacienti s preexistujícími očními poruchami (např. diabetickou nebo hypertonickou retinopatií) by měli v průběhu kombinované léčby ribavirinem a některým interferonem alfa podstupovat periodická oční vyšetření. Kombinovaná terapie s ribavirinem a některým interferonem alfa by se měla vysadit u pacientů, u kterých se rozvinou nové oční poruchy nebo u kterých se stávající oční poruchy zhorší.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Zvláštní opatrnosti při použití je zapotřebí“ příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete:

- užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době jakékoli léky, a to i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- jste léčen(a) azatioprinem v kombinaci s ribavirinem a pegylovanými interferony alfa, a proto může být zvýšené riziko rozvoje závažných onemocnění krve.
- jste infikován(a) současně **virem lidské imunitní nedostatečnosti** (HIV-pozitivní) a **virem hepatitidy C** (HCV) a jste léčena(a) léčivým přípravkem (léčivými přípravky) účinkujícími proti HIV - [nukleosidovým inhibitory reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, **NRTI**), a/nebo vysoce aktivní antiretrovirovou léčbou (highly active anti-retroviral therapy, **HAART**)]:
 - Užívání přípravku Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa a léčivým přípravkem (léčivými přípravky) účinkujícími proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních destiček, které srážejí krev).
 - U **zidovudinu** či **stavudinu**, není jisté, zda Ribavirin BioPartners nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je třeba změnit léčbu přípravkem Ribavirin BioPartners nebo nikoli. Navíc by mohlo být u pacientů léčených **ribavirinem a zidovudinem** v kombinaci s **interferony alfa** zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu a ribavirinu v kombinaci s interferony alfa se proto nedoporučuje.
 - Vzhledem k riziku laktátové acidózy (hromadění kyseliny mléčné v těle) a pankreatitidy se nedoporučuje společné podávání **ribavirinu a didanosinu** a neměl by se současně podávat **ribavirin a stavudin**.
 - Současně infikovaní pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají HAART, mohou být ve zvýšeném riziku zhoršení funkce jater. Přidání léčby interferonem alfa samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat riziko v této podskupině pacientů.

Připomenutí: Prečtěte si, prosím, bod „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“, příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu.

Užívání přípravku Ribavirin BioPartners s jídlem a pitím

Ribavirin BioPartners musí být užíván současně s jídlem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste **těhotná**, nesmíte přípravek Ribavirin BioPartners užívat. Přípravek Ribavirin BioPartners může velmi poškodit Vaše nenarozené dítě (zárodek).

Pacienti i pacientky musí při pohlavních aktivitách dodržovat **zvláštní opatření**, může-li dojít k otěhotnění:

- **Dívka nebo žena** v plodném věku:
Musíte mít negativní těhotenský test před léčbou ribavirinem, a každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. O tom je třeba se poradit s lékařem.
- **Muži**:
Nepraktikujte pohlavní styk s těhotnou ženou **bez kondomu**. Tím se sníží možnost, že by ribavirin zůstal v těle ženy.
Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, je však v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení.
Vy nebo Vaše partnerka musíte používat během užívání přípravku Ribavirin BioPartners a po dobu 7 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci. O tom je třeba se poradit s lékařem (viz bod „Neužívejte Ribavirin BioPartners“).

Pokud jste **kojící** žena, nesmíte přípravek Ribavirin BioPartners užívat. Před zahájením léčby přípravkem Ribavirin BioPartners přestaňte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ribavirin BioPartners neovlivňuje Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje, nicméně interferon alfa-2b má vliv na Vaše schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. Neříd'te motorová vozidla a neobsluhujte stroje, pokud se cítíte z této léčby unavený/á, ospalý/á nebo zmatený/á.

3. JAK SE RIBAVIRIN BIOPARTNERS UŽÍVÁ

Obecné informace o užívání přípravku Ribavirin BioPartners:

Pokud je dítě, o které pečujete, **mladší 3 let**, přípravek mu nepodávejte.

Vždy užívejte Ribavirin BioPartners přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Neužívejte více než doporučenou dávku přípravku a přípravek užívejte tak dlouho, jak Vám bylo předepsáno.

Váš lékař stanovil velikost dávky přípravku Ribavirin BioPartners na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete.

Standardní krevní testy se budou provádět z důvodu kontrol Vaší krve, funkce ledvin a jater.

- V pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy, které lékaři pomohou při posouzení účinnosti léčby.
- V závislosti na výsledcích těchto testů může lékař změnit/přizpůsobit počet tablet, které Vy nebo dítě, o něž pečujete, užíváte, předepsat jinou velikost balení přípravku Ribavirin BioPartners a/nebo změnit délku užívání této léčby.
- Pokud máte vážné potíže s ledvinami či játry, nebo se u Vás takové potíže objeví, bude léčba ukončena.

Obvyklou dávku, závisející na tělesné hmotnosti pacienta, znázorňuje níže uvedená tabulka:

1. Najděte si řádek, který ukazuje, kolik dospělý nebo dítě/mladistvý váží.
Připomínka: Pokud je dítě mladší 3 let, přípravek nepodávejte.
2. Na stejném řádku si přečtete, kolik tablet užívat.
Připomínka: Pokud se pokyny Vašeho lékaře liší od množství v níže uvedené tabulce, postupujte podle pokynů svého lékaře.
3. Pokud máte jakékoli dotazy ohledně dávky, zeptejte se svého lékaře.

Ribavirin BioPartners potahované tablety pro užívání ústí – dávka na základě tělesné hmotnosti		
Pokud dospělý váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Ribavirin BioPartners	Počet tablet 200 mg
< 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer
65 - 80	1 000 mg	2 tablety ráno a 3 tablety večer
81 - 105	1 200 mg	3 tablety ráno a 3 tablety večer
> 105	1 400 mg	3 tablety ráno a 4 tablety večer
Pokud dítě/mladiství váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Ribavirin BioPartners	Počet tablet 200 mg
47 - 49	600 mg	1 tablet a ráno a 2 tablety večer
50 - 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer
> 65	viz dávka pro dospělé a odpovídající počet potahovaných tablet	

Předepsaná dávka se polyká ústy v průběhu jídla a zapíjí se vodou. Potahované tablety se nesmí kousat ani žvýkat. Pro děti nebo mladistvé, kteří nemohou polykat potahované tablety, je k dispozici perorální roztok ribavirinu.

Připomínka: Ribavirin BioPartners se při infekci virem hepatitidy C podává výhradně v kombinaci s interferonem alfa-2b. Pro úplnou informovanost se seznamte rovněž s bodem „Jak se užívá“ příbalových informací pro interferon alfa-2b.

Interferonový lék, který se užívá v kombinaci s přípravkem Ribavirin BioPartners, může způsobovat neobvyklou únavu; pokud si tedy aplikujete injekce sami, nebo ji dáváte dítěti, volte k tomu dobu před ulehnutím na lůžko.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ribavirin BioPartners než jste měl(a)

Kontaktujte co nejdříve lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ribavirin BioPartners

Pokud si léčbu podáváte sám/sama nebo pokud ošetřujete dítě užívající Ribavirin BioPartners v kombinaci s interferonem alfa-2b, užíjte/podejte zapomenutou dávku co nejdříve tentýž den. Pokud už uběhl celý den, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Přečtěte si, prosím, bod „Možné nežádoucí účinky“ příbalové informace pro interferon alfa-2b.

Podobně jako všechny léky, může mít i kombinace Ribavirinu BioPartners s přípravkem interferon alfa nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže se během léčby s přípravkem Ribavirin BioPartners a interferonem alfa-2b vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese během léčby ribavirinem v kombinaci s interferonem a v některých případech měli lidé myšlenky na ohrožení života jiných osob, sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známým depresí nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a mladiství* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeni ribavirinem a interferonem alfa. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Růst a vývoj (děti a mladiství):

Během jednoho roku léčby ribavirinem v kombinaci s interferonem alfa-2b některé děti a mladiství nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo.

Některé děti nedosáhly během 1-5 roků po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže se při léčbě kombinací přípravku Ribavirin BioPartners s alfa interferonovým přípravkem objeví některý z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo dlouhodobější kašel; změny srdečního rytmu; mdloby,
- zmatenost, pocity deprese; sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování, pokus o sebevraždu, myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- pocity necitlivosti nebo mravenčení,
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění,

- velké bolesti břicha; černé nebo dehtové zbarvení stolice; stopy krve ve stolici nebo v moči;
- bolest ve spodní části zad nebo v boku,
- bolestivé nebo obtížné močení,
- závažné krvácení z nosu,
- horečka či zimnice po několika týdnech léčby,
- problémy se zrakem či sluchem,
- závažná kožní vyrážka nebo zarudnutí.

Četnost možných nežádoucích účinků uváděná níže je definovaná za použití následujících ustanovení:

Velmi časté	(postihuje více než 1 uživatele z 10)
Časté	(postihuje 1 až 10 uživatelů ze 100)
Méně časté	(postihuje 1 až 10 uživatelů z 1 000)
Vzácné	(postihuje 1 až 10 uživatelů z 10 000)
Velmi vzácné	(postihuje méně než 1 uživatele z 10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze četnost odhadnout)

U kombinované léčby ribavirinem a alfa interferonovým přípravkem byly **u dospělých** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrat'), snížení počtu bílých krvinek neutrofilů (to Vás činí náchylnějším k různým infekcím),
- potíže se soustředěním, pocity úzkosti nebo nervozity, výkyvy nálady, pocity deprese nebo podrážděnost, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním,
- kašel, suchost v ústech, faryngitida (bolest v hrdle),
- průjem, závrat', horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, nevolnost, třesavka, virová infekce, zvracení, slabost,
- ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, bolest břicha,
- suchost kůže, podráždění nebo zarudnutí v místě vpichu injekce, vypadávání vlasů, svědění, bolest svalů, bolesti svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

Často hlášené nežádoucí účinky:

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, snížení počtu určitých bílých krvinek zvaných lymfocyty, které pomáhají bojovat s infekcí, snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky), nadbytek cukru nebo kyseliny močové (jako u dny) v krvi, snížená hladina vápníku v krvi, závažná anemie,
- mykotické nebo bakteriální infekce, pláč, agitace, ztráta paměti, porucha paměti, nervozita, abnormální chování, agresivní chování, hněv, pocity zmatenosti, ztráta zájmu, duševní porucha, poruchy nálady, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení, pocity spavosti, potíže se spaním, ztráta zájmu o sex nebo neschopnost styku, závrat' (pocit točení hlavy),
- rozmazané nebo abnormální vidění, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, suché nebo slzící oči, změny Vašeho sluchu nebo hlasu, zvonění v uších, ušní infekce, bolest ucha, opar (herpes simplex), změna chuti, ztráta chuti, krvácení z dásní nebo vředy v ústech, pocit pálení jazyka, zanícený jazyk, zanícené dásně, problémy se zuby, migréna, infekce dýchacích cest, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), krvácení z nosu, suchý kašel, rychlé nebo obtížné dýchání, ucpaný nos nebo výtok z nosu, žízeň, onemocnění zubů,
- srdeční šelest (abnormální zvuk při srdeční činnosti), bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, pocit na omdlení, stav, kdy se člověk necítí dobře, zrudnutí, zvýšené pocení, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, nízký nebo vysoký krevní tlak, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence,
- nadmutí, zácpa, špatné trávení, plynatost (flatus), zvýšená chuť k jídlu, podrážděný tračník, podráždění prostaty, žloutenka (žlutá kůže), řídká stolice, bolest na pravé straně kolem Vašich žebér, zvětšená játra, podrážděný žaludek, častá potřeba močit, větší množství moči než obvykle, infekce močových cest, abnormální moč,
- obtížná, nepravidelná nebo žádná menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační

- období, bolestivá menstruace, porucha vaječníku nebo pochvy, bolest prsů, problémy s erekcí
- abnormální struktura vlasů, akné, zánět kloubů, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvajícími lézemi), kopřivka, zvýšená nebo snížená citlivost na dotyk, porucha nehtů, svalové křeče, necitlivost nebo pocit mravenčení, bolest končetin, bolest v místě vpichu injekce, bolest v kloubech, třes rukou, lupénka, naběhlé a oteklé ruce a kotníky, citlivost na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, opuchlá tvář, zduřelé žlázy (zduřelé mizní uzliny), napnuté svaly, nádor (nespecifikovaný), nestabilita při chůzi, poruchy hospodaření s vodou.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

- slyšet a vidět věci, které nejsou skutečné,
- srdeční infarkt, panický strach,
- přecitlivělá reakce na léčbu,
- zánět slinivky břišní, bolest kosti, diabetes mellitus (cukrovka),
- svalová slabost.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

- záchvaty (křeče),
- zápal plic,
- revmatoidní artritida, problémy s ledvinami,
- černá nebo krvavá stolice, intenzivní bolest břicha,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz),
- vaskulitida (zánětlivé onemocnění cév).

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

- sebevražda.

Nežádoucí účinky, u kterých není známa četnost:

- myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- mánie (nadměrné nebo bezdůvodné nadšení),
- perikarditida (zánět osrdečníku), perikardiální výpotek [hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem].

U dětí a mladistvých léčených kombinovanou léčbou ribavirinu a interferonu alfa-2b byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu neutrofilů (které zvyšuje Vaši náchylnost k různým infekcím),
- snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky),
- pocity deprese nebo podrážděnosti, pocit žaludeční nevolnosti, stav, kdy se člověk necítí dobře, změny nálady, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním, virová infekce, slabost, průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, ztráta nebo zvýšení chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, snížení rychlosti růstu (hmotnosti a výšky), bolest na pravé straně žeber, faryngitida (bolest v hrdle), třesavka, bolest žaludku, zvracení, suchost kůže, vypadávání vlasů, podráždění, bolest nebo zarudnutí v místě vpichu injekce, svědění, bolest svalů, bolesti svalů, bolest v kloubech a svaích, vyrážka.

Často hlášené nežádoucí účinky:

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev (které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení),
- nadbytek triglyceridů v krvi, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, zvýšená činnost štítné žlázy (což může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, bušení srdce, třesy),
- agitace, hněv, agresivní chování, porucha chování, potíže se soustředěním, emoční nestabilita,

- mdloby, pocit úzkosti nebo nervozity, pocit chladu, pocit zmatenosti, pocit neklidu, pocit spavosti, nedostatek zájmu nebo pozornosti, změny nálady, bolest, špatná kvalita spánku, náměsíčnost, pokus o sebevraždu, potíže se spaním, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení,
- bakteriální infekce, nachlazení, plísňové infekce, abnormální vidění, suché nebo slzící oči, ušní infekce, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, změna chuti, změny Vašeho hlasu, opary, kašel, zanícené dásně, krvácení z nosu, podráždění nosu, bolest úst, faryngitida (bolest v hrdla), rychlé dýchání, infekce dýchacích cest, olupující se rty a praskliny v ústních koutcích, dušnost, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), kýčání, vředy v ústech, zanícený jazyk, ucpaný nos nebo výtok z nosu, bolest v hrdle, bolest zubů, zubní absces, porucha zubů, závrať (pocit točení hlavy), slabost,
- bolest na hrudi, zrudnutí, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční činnost,
- abnormální funkce jater,
- pálení žáhy, bolest zad, noční pocení, zácpa, porucha žaludku, jícnu nebo konečníku, inkontinence, zvýšená chuť k jídlu, zánět sliznice žaludku a střev, podrážděný žaludek, řídká stolice,
- porucha močení, infekce močových cest,
- obtížné, nepravidelné nebo chybějící menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, porucha pochvy, zánět pochvy, bolest varlete, rozvoj mužských tělesných rysů, akné, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvajícími lézemi), zvýšená nebo snížená citlivost na dotek, zvýšené pocení, napětí ve svalích, zvýšení svalových pohybů, podráždění nebo svědění v místě vpichu injekce, bolest končetiny, porucha nehtů, necitlivost nebo pocit mravenčení, bledá kůže, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, třesení rukou, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, odbarvení kůže, kůže citlivá na sluneční záření, kožní defekt, otok podmíněný nadbytkem vody, zduřelé žlázy (zduřelé mizní uzliny), třes, nádor (nespecifikovaný)

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry,
- krvácení ze spojivky, rozmazané vidění, ospalost, nesnášenlivost světla, svědění očí, bolest obličeje, zanícené dásně,
- nepříjemný pocit na hrudi, obtížné dýchání, plicní infekce, nepříjemný pocit v nose, zápal plic, sípání,
- nízký krevní tlak,
- zvětšená játra,
- bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škravky), puchýřnatá vyrážka (pásový opar), snížená citlivost na dotyk, syalové záškuby, bolest kůže, bledost, olupování kůže, zarudnutí, otok.

U dospělých, dětí a mladistvých byly hlášeny také sebevražedné pokusy.

Ribavirin BioPartners v kombinaci s alfa interferonovým přípravkem může rovněž způsobit:

- aplastická anémie, čistá aplazie červené krevní řady (stav, kdy kostní dřeň vytváří nedostatek krvinek pro krevní oběh); což způsobuje závažnou anemii, jejími příznaky mohou být neobvyklá únava a nedostatek energie,
- přeludy,
- zánět horních a dolních cest dýchacích,
- zánět slinivky břišní,
- závažné vyrážky, které mohou být doprovázené zpuchýřováním v ústech, nosu, očích a jiných sliznicích (erythema multiforme, Stevens Johnsonův syndrom), toxická epidermální nekrolýza (puchýřovitost a odlupování vrchní vrstvy pokožky)

U kombinace ribavirinu s interferonem alfa byly také hlášeny následující další nežádoucí účinky:

- abnormální myšlenky, sluchové nebo zrakové přeludy, změněný stav mysli, dezorientace,
- angioedém (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížnému polykání či dýchání), mrtvice (cévní mozkové příhody),
- Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivá porucha postihující oči, kůži a membrány uší, mozku a páteřní míchy),

- zúžení průdušek a anafylaxe (těžká, celotělová alergická reakce), konstantní kašel,
- potíže s očima včetně poškození sítnice, ucpání retinální tepny, zánětu zrakového nervu, otoku očí a vatovitých ložisek (bílá depozita na sítnici),
- zvětšení břicha, pálení žáhy, potíže se střevními pohyby nebo bolestivé střevní pohyby,
- reakce akutní přecitlivělosti včetně urtikárie (kopřivky), modřiny, intenzivní bolest v končetině, bolest dolní končetiny nebo stehna, ztráta rozsahu pohybu, ztuhlost, sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, poklesem tělesné hmotnosti, bolestí a otoky kloubů, kožními lézemi a oteklými žlázami).

Ribavirin Biopartners v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b může také vyvolávat:

- tmavou, zkalenou nebo abnormálně zbarvenou moč,
- obtížné dýchání, změnu ve způsobu, jak bije Vaše srdce, bolest na hrudi, bolest vyzařující do levé paže, bolest čelisti,
- ztrátu vědomí,
- ztrátu funkce, pokles nebo ztrátu síly obličejových svalů, ztrátu citlivosti,
- ztrátu zraku.

Jakmile se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, Vy nebo osoba, která Vás ošetřuje, byste měli neprodleně zavolat Vašemu lékaři.

Pokud jste **dospělý pacient infikovaný současně HCV/HIV a užíváte léčbu anti HIV**, přidání přípravku Ribavirinem BioPartners a peginterferonu alfa-2b může u Vás zvýšit riziko zhoršení funkce jater vysoce aktivní antiretrovirovou léčbou (HAART) a zvýšit Vaše riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují proti infekci, a krevních destiček, které slouží ke srážení krve) (NRTI). U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří užívají HAART, se vyskytly při kombinaci ribavirinu a peginterferonu alfa-2b následující další nežádoucí účinky (neuvedené výše, mezi nežádoucími účinky u dospělých)

- snížená chuť k jídlu,
- bolest zad,
- snížení počtu lymfocytů CD4,
- poruchy látkové přeměny tuků,
- zánět jater,
- bolest končetin,
- orální kandidóza (moučnivka v ústech),
- abnormality různých laboratorních hodnot v krvi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK RIBAVIRIN BIOPARTNERS UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Ribavirin BioPartners nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Ribavirin BioPartners nepoužívejte bez porady s lékařem nebo lékárníkem, pokud si všimnete změny ve vzhledu potahovaných tablet.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Ribavirin BioPartners obsahuje
Léčivou látkou je ribavirin.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg ribavirinu.

Pomocnými látkami jsou:

- jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, krospovidon, povidon 25, koloidní oxid křemičitý, magnezium-stearát.
- potah tablet: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý.

Jak Ribavirin BioPartners vypadá a co obsahuje toto balení

Ribavirin BioPartners je kulatá, bílá, potahovaná tableta, na vrchní a spodní straně oblá.

Ribavirin BioPartners je dostupný v různých velikostech balení obsahujících 84, 112, 140 nebo 168 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Německo

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>