

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 15 mg monohydrátu laktózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá neprůhledná tobolka se zeleným potiskem „riba/200“ a bílé neprůhledné víčko se zeleným potiskem „riba/200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ribavirin Mylan je určen k léčbě chronické hepatitidy C a musí být užíván pouze jako součást kombinované léčby s interferonem alfa-2b (u dospělých dětí (ve věku 3 let a starších) a u dospívajících). Nesmí se používat monoterapie ribavirinem.

O používání přípravku Ribavirin s jinými formami interferonu (tj. ne alfa-2b) neexistují žádné informace o bezpečnosti nebo účinnosti.

Seznamte se, prosím, také s informacemi Souhrnu údajů o přípravku příslušného přípravku obsahujícího interferon alfa-2b.

Neléčení pacienti

Dospělí pacienti (18 let a více): Přípravek Ribavirin Mylan je indikován v kombinaci s interferonem alfa 2-b pro léčbu dosud neléčených dospělých pacientů se všemi typy chronické hepatitidy C s výjimkou genotypu 1, bez jaterní dekompenzace, se zvýšenou alaninaminotransferázou (ALT), kteří jsou pozitivní na sérovou HCV-RNA (viz bod 4.4).

Pediatrickí pacienti (dětí ve věku 3 let a starší a dospívající): Přípravek Ribavirin Mylan je indikován v kombinovaném režimu s interferonem alfa-2b k léčbě dosud neléčených dětí a mladistvých ve věku 3 roky a starší, kteří mají všechny typy chronické hepatitidy C s výjimkou genotypu 1, bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na sérovou HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů může být ireverzibilní. Vratnost inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí o léčbě je třeba hodnotit případ od případu (viz bod 4.4).

Již dříve léčení pacienti, u kterých léčba selhala

Dospělí pacienti: Přípravek Ribavirin Mylan je indikován v kombinaci s interferonem alfa-2b pro léčbu již dříve léčených pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří již dříve reagovali (s normalizací ALT na konci léčby) na monoterapii interferonem alfa, avšak následně u nich došlo k recidivě (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C.

Ribavirin se musí podávat v kombinaci s interferonem alfa-2b. Informace k tomuto přípravku naleznete také v souhrnu informací o daném přípravku (SPC).

Dávkování

Dávka přípravku Ribavirin Mylan se počítá z pacientovy tělesné hmotnosti (**Tabulka 1**). Přípravek Ribavirin Mylan je třeba podávat perorálně každý den ve dvou dílčích dávkách (ráno a večer) s jídlem.

Dospělí pacienti:

Ribavirin Mylan se musí užívat v kombinaci s interferonem alfa-2b (3 mil. mezinárodních jednotek [MIU] třikrát týdně).

Podávaný režim by měl být vybrán na základě očekávané účinnosti a bezpečnosti této kombinace léčby pro individuálního pacienta (viz bod 5.1).

Tabulka 1: Dávka přípravku Ribavirin Mylan na základě tělesné hmotnosti		
Váha pacienta (kg)	Denní dávka tvrdých tobolek Ribavirin Mylan	Počet 200 mg tobolek
<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

Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b:

Na základě výsledků klinických studií se doporučuje, aby pacienti byli léčeni nejméně po dobu šesti měsíců. Během těchto klinických studií, ve kterých byli pacienti léčeni po dobu jednoho roku bylo nepravděpodobné, aby se pacienti, u nichž se neprokázala po šesti měsících léčby virologická odezva (HCV-RNA pod dolní hranici detekce), stali trvalými virologickými respondéry (HCV-RNA pod dolní hranici detekce po šesti měsících po vysazení léčby).

Délka léčby u dříve neléčených pacientů

Genotypy 1: Léčba by měla pokračovat dalších šest měsíců (tzn. celkem jeden rok) u pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby.

Genotypy non-1: Rozhodnutí o prodloužení léčby na dobu jednoho roku u pacientů s negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby by se mělo zakládat na dalších prognostických faktorech (např. věk >40 let, mužské pohlaví, přemostující fibróza).

Délka léčba – přeléčení

- Genotypy non-1: Rozhodnutí prodloužit léčbu na dobu jednoho roku u pacientů s negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby by se mělo zakládat na dalších prognostických faktorech (např. věk > 40 let, mužské pohlaví, přemostující fibróza).

Pediatrická populace:

Poznámka: Pro pacienty, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, lze použít perorální roztok, který by měl být užíván přiměřeně.

Dávkování u dětí a dospívajících pacientů se určuje podle tělesné hmotnosti v případě přípravku Ribavirin Mylan a podle povrchu těla v případě interferonu alfa-2b.

Dávky, které mají být podávány v kombinační terapii s interferonem alfa-2b u pediatrických pacientů:

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

Ribavirin Mylan je třeba podávat perorálně každý den ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

Tabulka 2: Ribavirin Mylan – pediatrická dávka na základě tělesné hmotnosti v kombinační terapii s interferonem alfa-2b u pediatrické populace		
Váha pacienta (kg)	Denní dávka Ribavirinu	Počet 200 mg tobolek
47 - 49	600 mg	3 tobolky ^a
50 - 65	800 mg	4 tobolky ^b
>65	Viz tabulka dávkování pro dospělé (Tabulka 1)	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Délka léčby u pediatrické populace

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

Úprava dávkování pro všechny pacienty

Pokud se během léčby přípravkem Ribavirin Mylan a interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí účinky nebo laboratorní abnormality, upravte dávkování každého přípravku, dokud nežádoucí účinky nevymizí. Pokyny byly vytvořeny při klinických studiích na úpravu dávkování (viz Pokyny pro změnu dávkování, **Tabulka 1**). Protože dodržování dávkování může mít pro výsledek léčby význam, dávkování by mělo být zachováno co nejbližší doporučené standardní dávce. Nelze vyloučit potenciální negativní dopad snížení dávky ribavirinu na výsledky účinnosti.

Tabulka 3: Pokyny ke změně dávkování u kombinované terapie na základě laboratorních parametrů

<u>Laboratorní hodnoty</u>	Snižte pouze denní dávku přípravku Ribavirin Mylan (viz poznámka 1), jestliže:	Snižte pouze dávku interferonu alfa-2b (viz poznámka 2), jestliže:	Kombinovanou léčbu přerušte, jestliže je jsou výsledky testu následující:**
Hemoglobin	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů s anamnézou stabilního srdečního onemocnění Pediatrickí pacienti: nepoužitelné (viz bod 4.4)	pokles hemoglobinu ≥ 2 g/dl během jakéhokoli čtyřtýdenního období v průběhu léčby (trvalé snížení dávky)		<12 g/dl po 4 týdnech snížení dávky
Leukocyty	-	<1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofily	-	<0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Krevní destičky	-	Dospělí <50 x 10 ⁹ /l Pediatrickí pacienti <70 x 10 ⁹ /l	Dospělí <25 x 10 ⁹ /l Pediatrickí pacienti <50 x 10 ⁹ /l
Bilirubin – přímý	-	-	2,5 x ULN**
Bilirubin – nepřímý	>5mg/dl	-	Dospělí >4 mg/dl Pediatrickí pacienti >5 mg/dl (po více jak 4 týdny)
Sérový kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance kreatininu	-	-	Podávání ribavirinu ukončete pokud CrCl ≤ 50 ml/min
Alaninaminotransferáza (ALT) nebo aspartátaminotransferáza (AST)	-	-	2 x základní hodnota na počátku léčby a >10 x ULN*** nebo 2 x základní hodnota na počátku léčby a >10 x ULN*

* Horní hranice normy

** Úprava dávkování a vysazení viz SPC interferonu alfa-2b.

Poznámka 1: U dospělých pacientů je 1. snížení dávky přípravku Ribavirin Mylan o 200 mg/den (s výjimkou pacientů léčených dávkou 1 400 mg, u nichž by mělo být snížení dávky o 400 mg/den). V případě potřeby je 2. snížení dávky přípravku Ribavirin Mylan o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka přípravku Ribavirin Mylan je snížena na 600 mg denně, dostávají jednu 200 mg tobolku ráno a dvě 200 mg tobolky večer.

U dětí a mladistvých léčených přípravkem Ribavirin Mylan s interferonem alfa-2b snižte dávku přípravku Ribavirin Mylan na 7,5 mg/kg/den.

Poznámka 2:

U dospělých pacientů a dětí a mladistvých léčených přípravkem Ribavirin Mylan a interferonem alfa-2b snižte dávku interferonu alfa-2b na polovinu denní dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Použití při poškození ledvin: Farmakokinetika ribavirinu je u pacientů s poruchou funkce ledvin v důsledku snížení zdánlivé clearance změněna (viz bod 5.2). Proto se doporučuje, aby byla před zahájením podávání přípravku Ribavirin Mylan zhodnocena funkce ledvin u všech pacientů. Pacienti s clearancí kreatininu < 50 ml/min. nesmí být léčeni přípravkem Ribavirin Mylan (viz bod 4.3). Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli být pečlivě sledováni s ohledem na rozvoj anémie. Vzroste-li kreatinin v séru na > 2 mg/dl (**Tabulka 3**), musí být užívání přípravku Ribavirin Mylan a interferonu alfa-2b přerušeno.

Použití při poškození jater: Mezi ribavirinem a funkcí jater se neprojevuje žádná farmakokinetická interakce (viz bod 5.2). Proto není třeba u pacientů s poškozenými játry upravovat dávkování přípravku Ribavirin Mylan. Podávání ribavirinu je kontraindikováno u pacientů se závažným poškozením jater nebo dekompenzovanou cirhózou (viz bod 4.3).

Použití u starších pacientů (≥ 65 let): Nezdá se, že by věk výrazně ovlivňoval farmakokinetiku ribavirinu. Nicméně stejně jako u mladších pacientů musí být před podáním přípravku Ribavirin Mylan posouzena funkce ledvin (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (pacienti ve věku do 18 let): Přípravek Ribavirin Mylan lze používat v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých. Výběr lékové formy se zakládá na individuální charakteristice pacienta (viz bod 4.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Ribavirin Mylan s pegylovanými nebo jinými formami interferonu (tj. ne alfa-2b) nebyla u těchto pacientů hodnocena.

Pacienti souběžně infikovaní HCV/HIV: Pacienti užívající ARTI společně s ribavirinem a interferonem alfa-2b mohou být vystaveni zvýšenému riziku mitochondriální toxicity, laktátové acidózy a jaterní dekompenzace (viz bod 4.4). Přečtěte si rovněž příslušné informace o antiretrovirálních léčivých přípravcích.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.6 a 5.3). Léčba přípravkem Ribavirin Mylan nesmí být zahájena, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.
- Laktace.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze, včetně nestabilní nebo nekontrolované choroby srdce, v předchozích šesti měsících (viz bod 4.4).
- Pacienti s vážným oslabujícím zdravotním stavem.
- Pacienti s chronickým selháním ledvin, pacienti s clearancí kreatininu < 50 ml/minutu a/nebo hemodialyzovaní pacienti.
- Závažné jaterní poškození (třídy B nebo C klasifikace dle Child-Pugha) nebo dekompenzovaná jaterní cirhóza.
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anemie).
- Zahájení léčby peginterferonem alfa-2b je kontraindikováno u HCV/HIV pacientů s cirhózou a Child-Pugh 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 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 přípravkem Ribavirin 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 6měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b byly v průběhu léčby a během 6 měsíčního 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 s 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 ukazuje, 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 zneužívající návykové látky: Pacienti infikovaní HCV, kteří jsou zároveň závislí na užívání například alkoholu nebo marihuany mají zvýšené riziko rozvoje duševních poruch nebo zhoršení již existujících psychiatrických poruch při léčbě interferonem alfa. Pokud je léčba interferonem alfa u těchto pacientů považována za nezbytnou, je třeba pečlivě vyhodnotit přítomnost psychiatrické komorbidity a potenciál pro další užívání návykových látek a přijmout před zahájením léčby odpovídající opatření. Pokud je to nutné, měl by být přijat interdisciplinární přístup za účasti pacientova psychiatra/psychologa případně dalších specialistů, jejichž péče se u pacienta ukáže jako nezbytná. Pacienti by měli být pečlivě sledováni jak v průběhu léčby, tak i po ukončení léčby. Včasná intervence u opětovného výskytu nebo vývoje duševních poruch nebo užívání návykových látek je nezbytná.

Pediatrická populace

Růst a vývoj:

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.

Dlouhodobé údaje dostupné u dětí léčených kombinací pegylovaný interferon/ribavirin naznačují podstatné zpomalení růstu. Třicet dva procent (30/94) subjektů vykázalo 5 let po dokončení léčby pokles > 15 percentilů v percentilu „výška k věku“ (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 % (n=20) dětí, i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Konečná dospělá výška byla k dispozici u 14 z těchto dětí a prokazuje, že u 12 z nich 10 až 12 let po dokončení léčby přetrvávaly výškové deficity > 15 percentilů.

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, která u některých pacientů vedla k nižší tělesné výšce.

- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresu 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. I když jsou údaje omezené, nebyly v observační studii s následným pozorováním trvajícím 5 let zaznamenány žádné důkazy dlouhodobých účinků na pohlavní zrání.

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 tobolek ribavirinu s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b ve formě roztoku na injekce.

Všichni sledovaní pacienti ve vybraných klinických 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. Běžné 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 u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a mladistvých léčených přípravkem Ribavirin v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když ribavirin nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anemie spojená s podáváním přípravku Ribavirin vést až ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronárního onemocnění, eventuálně k úmrtí. Proto je nutno přípravek Ribavirin Mylan 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 dřívějšími 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 přerušení 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, šokový jev) je nutno léčbu přípravkem Ribavirin Mylan neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapii. Prochodně se objevující exantémy přerušení léčby nevyžadují.

Oční změny: Ribavirin se používá v kombinované terapii s interferony alfa. U kombinované terapie s interferony alfa byla vzácně hlášena retinopatie včetně krvácení do sítnice, retinálních exsudátů, edému papily, neuropatie optiku a okluze 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 neprodleně a úplné oční vyšetření. Pacienti s preexistujícími oftalmologickými poruchami (např. diabetickou nebo hypertenzní 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.

Možnost zvýraznění imunosuprese: V literatuře byly popsány případy kdy po podání peginterferonu a ribavirinem současně s azathioprinem v průběhu 3 - 7 týdnů k rozvoji pancytopenie a útlumu kostní dřeně. Tato myelotoxicita byl reverzibilní během 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie HCV a souběžné terapie azathioprinem a neopakoala se znovuzavedení léčby jednotlivými přípravky samostatně (viz bod 4.5).

Doplňkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a mladistvé:

Přibližně u 12 až 21 % dětí léčených přípravkem Ribavirin a interferonem alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších přibližně 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 přípravkem Ribavirin a interferonem alfa-2b a při léčbě přípravkem Ribavirin a peginterferonem alfa-2b byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacientů 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 infekce HCV/HIV:

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních se současnou HCV infekcí, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a ddT) 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 Mylan a didanosinu vzhledem k riziku mitochondriální toxicity (viz bod 4.5).
- by se mělo zabránit společnému podávání přípravku Ribavirin Mylan 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 aktivní antiretrovirovou léčbu (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 anti-retrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni se stanovením 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 pod „Laboratorní testy“ a bod 4.8).

Pacienti léčení ribavirinem a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anemie; 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/μl. 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 zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Ribavirin a peginterferonem alfa-2b.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Ribavirin s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Ribavirin s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a ústních sliznic. 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 Mylan 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 provádí 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 projít rutinním těhotenským testem každý měsíc, během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Partnerky pacientů musí projít 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 přípravku Ribavirin Mylan zvýšit vzhledem k hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost vzniku dny.

Užití u pacientů s vzácnými dědičnými poruchami: Každá tobolka přípravku Ribavirin Mylan obsahuje 15 mg monohydrátu laktosy. Pacienti se vzácným dědičným postižením charakterizovaným nesnášenlivostí galaktosy, laktázovou deficiencí či malabsorbcí glukózy-galaktózy by neměli tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus Ribavirin 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.

Ribavirin díky tomu, že má inhibiční účinek na inosin monofosfát dehydrogenázu, může interferovat s metabolismem azathioprinu případně vést k nahromadění 6-methylthioinosin monofosfátu (6-MTIMP), které bývá spojováno s myelotoxicitou u pacientů léčených azathioprinem. Použití pegylovaných alfa interferonů a ribavirinu současně s azathioprinem je nutné se vyhnout. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání ribavirinu současně s azathioprinem předčí potenciální rizika se doporučuje, aby bylo při současném užívání azathioprinu prováděno pečlivé hematologické sledování za účelem rozpoznání příznaků myelotoxicity, při jejichž rozvoji je nutné léčbu těmito přípravky přerušit (viz bod 4.4).

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

Interferon alfa-2b: Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi přípravkem Ribavirin 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 potenciovat riziko laktátové acidózy, indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosin nebo abakavir). Společné podávání přípravku Ribavirin Mylan a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4). U ribavirinu byla hlášena exacerbace anemie, 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 anemie (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 anemie navozené zidovudinem.

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

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce Ribavirin 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 ochrnutí na léčbu pegylovaným interferonem/ribavirinem. Při současném podávání obou léčiv je třeba postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/kontracepce u mužů a žen

Pacientky: Ribavirin Mylan 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 Mylan nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku a jejich partneři 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-ženy: Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek mužských pacientů, kteří užívají Ribavirin Mylan (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 pokračujících těhotenstvích s expozicí ribavirinu u otce neukázaly vzrůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací, ani žádný specifický typ malformace, mužským pacientům a jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Ribavirin Mylan a po dobu sedmi měsíců po jejím ukončení oba používali účinnou antikoncepci. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí ribavirinu do organismu partnerky.

Těhotenství
Užívání přípravku Ribavirin Mylan během těhotenství je kontraindikováno.

Kojení
Není známo, zda se ribavirin vylučuje do mléka. Vzhledem k možnému vzniku nežádoucích účinků u kojenců musí být kojení před zahájením léčby ukončeno.

Fertilita

Preklinické údaje:

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ribavirin Mylan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; nicméně peginterferon alfa-2b nebo interferon alfa-2b používané v kombinaci s přípravkem ribavirinu 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 léčby přípravkem Ribavirin byla hodnocena na základě dat ze čtyř klinických studií, provedených u pacientů bez předchozí expozice interferonu: ve dvou studiích bylo sledováno podávání přípravku Ribavirin tobolky v kombinaci s interferonem alfa-2b, ve dvou studiích pak v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pacienti léčení kombinací interferonu alfa-2b a ribavirinem po předchozím relapsu následujícím po terapii interferonem nebo pacienti léčení po kratší dobu se 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 interferonem. 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 (nelze odhadnout na základě dostupných údajů). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky přípravku Ribavirin 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:	Hemolytická anemie, leukopenie, 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 erytematodes, 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*
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, nespavost
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmátenost, agitace, hněv, změna nálady, 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 lícního 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, 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*, glósitida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení z jater, 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, hyperhidróza, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů*
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
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 kostí, 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 diskomfort, periferní otok, malátnost, bolest v místě vpichu injekce, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Otok tváře
Vzácné:	Nekróza v místě vpichu injekce

Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Srdeční 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 porovávajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

Snížení koncentrace hemoglobinu o > 4 g/dl bylo pozorováno u 30 % pacientů léčených kombinací přípravků Ribavirin a peginterferon alfa-2b a u 37 % pacientů léčených kombinací přípravků Ribavirin a interferon alfa-2b. Pod 10 g/dl poklesly koncentrace hemoglobinu u 14 % dospělých pacientů a 7 % dětí a mladistvých léčených kombinací přípravku Ribavirin 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 tabletami ribavirinu 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 přípravkem Ribavirin 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, žádný pacient pak nevyžadoval změny v léčbě či vyřazení z klinických studií.

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří jsou léčeni přípravkem Ribavirin 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 gama-glutamyltransferázy (9 %), bolest zad (8 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (4 %), 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 přípravkem Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, než u pacientů léčených přípravkem Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených přípravkem Ribavirin tabletami 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. Anémie (hemoglobin < 9,4 g/dl) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pokles počtu lymfocytů CD4:

Léčba přípravkem Ribavirin 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 přípravku Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nemělo žádný zaznamatelný 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 zvládnutí a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pediatrická populace

V kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a dospívajícími pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a přípravku Ribavirin Mylan byla pozorována porucha dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Ribavirin Mylan trvající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu (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 5 percentilů, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Do 5leté dlouhodobé studie následného sledování bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 dětí. Vliv na růst byl nižší u dětí, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u dětí léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u dětí léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dva ze čtyř procent dětí (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40 % dětí (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem 5letého dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent dětí (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13 % dětí (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výškových hodnot > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně tělesné hmotnosti se percentily „hmotnost k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5 percentilů. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, tělesné hmotnosti a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela nezhodil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě 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 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 %), vztek (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 a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a přípravkem Ribavirin Mylan přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (střední pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (střední pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla střední výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod střední hodnotou normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dětí (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. Konečná dospělá výška byla k dispozici u 14 z těchto dětí a prokazuje, že u 12 z nich 10 až 12 let po dokončení léčby přetrvávaly výškové deficity > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a přípravkem Ribavirin Mylan trvající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu. 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 6měsíčního následného sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či sebevražedné pokusy častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a somnolence) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě injekce, 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 dospívajících užívajících Ribavirin Mylan s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s výjimkou následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky přípravku Ribavirin 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, hypostezie, hyperstezie, 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, 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 tkáň	
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 tkáň	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura

Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Pomočování, 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, podrážděnost
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 obličeje, indurace 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 protilátky proti štítné žláze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté:	Kožní lacerace
Méně časté:	Pohmoždění

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace ribavirin/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 přípravkem Ribavirin 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení.

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem Ribavirin podávaným v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g přípravku Ribavirin (50 tobolek x 200 mg) a 39 ml.m.j. přípravku interferon alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 ml.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: JO5A B04.

Mechanismus účinku

Ribavirin (Ribavirin Mylan) je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž přípravek Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b účinkuje proti HCV, je zatím neznámý.

Farmakodynamické účinky

Perorální formy přípravku Ribavirin byly zkoušeny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie přípravkem Ribavirin 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Podávání přípravku Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo 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 přípravku Ribavirin tobolek k interferonu alfa-2b významně zvýšena (41 % versus 16 %, $p < 0,001$).

V klinických studiích C95-132 a I95-143 byla léčba kombinací přípravku Ribavirin + interferon alfa-2b statisticky významně účinnější než interferon alfa-2b v monoterapii (dvojnásobně vyšší setrvalá odpověď). Při kombinované terapii došlo rovněž k poklesu počtu relapsů. Bylo to prokázáno u všech genotypů HCV, především pak u genotypu 1, kde počet relapsů ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b poklesl o 30 %.

V klinické studii C/I98-580 byla 1 500 mg ve 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 přípravku Ribavirin a peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) statisticky významně účinnější než kombinace Ribavirin a interferon 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 přípravku Ribavirin, 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 přípravku Ribavirin (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 %	47 %
Genotyp 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.)

V samostatné studii byl 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 podáván jednou týdně subkutánně peginterferon alfa-2b, v dávce 1,5 mikrogramu/kg v kombinaci s přípravkem Ribavirinem 800 mg – 1 400 mg p.o. po dobu 6 měsíců (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**Tabulka 7**). Dvacetčtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodel 3/4).

Tabulka 7. Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*			
	Ribavirin 800-1400 mg/den a peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně		
	Odpověď při ukončené terapii	Setrvalá virologická odpověď	Relaps
Všechny subjekty	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Jakýkoli subjekt s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA při kontrole ve 12. týdnu a chybějícími údaji z kontroly ve 24. týdnu sledování byl považován za subjekt se setrvalou odpovědí. Jakýkoli subjekt s chybějícími údaji z 12. týdne a po něm byl považován za subjekt bez odpovědi ve 24. týdnu sledování.

Léčba v trvání 6 měsíců v rámci této studie byla pacienty lépe snášena než léčba v trvání jednoho roku v kombinované pivotní studii; přerušení terapie 5 %, vs. 14 %, úprava dávkování 18 %, vs. 49 %.

V nekomparativní studii byl 235 pacientům s genotypem 1 a nízkou virovou zátěží (< 600 000 IU/ml) podáván peginterferon alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s přípravkem Ribavirin, dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Celkový počet setrvalých odpovědí po 24 týdnech trvání léčby byl 50 %. Čtyřicet jedno procento subjektů (97/235) mělo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA v plasmě ve 4. týdnu a 24. týdnu léčby. U této podskupiny bylo procento setrvalých virologických odpovědí 92 % (89/97). Vysoký počet setrvalých odpovědí u této podskupiny pacientů byl identifikován interim analýzou (n=49) a potvrzen podle předpokladu (n=48). Omezené údaje z předchozího období ukazují, že léčba po dobu 48 týdnů by mohla být spojena s vyšším počtem setrvalých odpovědí (11/11) a s menším rizikem relapsu (0/11 ve srovnání s 7/96 po 24 týdnech léčby).

Velké randomizované klinické hodnocení porovnávalo bezpečnost a účinnost 48-týdenní léčby dvěma režimy s peginterferonem alfa-2b/přípravkem Ribavirin [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg podkožně jednou týdně, oba v kombinaci s přípravkem Ribavirin 800 až 1 400 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách)] a peginterferonem alfa-2a 180 µg podkožně jednou týdně s ribavirinem 1 000 až 1 200 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách) u 3 070 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1. Odpověď na léčbu byla měřena pomocí setrvalé virologické odpovědi (Sustained Virologic Response, SVR) definované nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 24. týdnu po léčbě (viz **Tabulka 8**).

Tabulka 8 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů * a setrvalá virologická odpověď (SVR)

Terapeutická skupina	% (počet) pacientů		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + Ribavirin
Nedetekovatelná hladina HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpověď na konci léčby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (407/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR analýza, s dolním limitem kvantifikace 27 IU/ml

Nedostatečně časná virologická odpověď ve 12. týdnu léčby (detekovatelná hladina HCV-RNA s poklesem $\geq 2 \log_{10}$ oproti výchozí hodnotě) byla kritériem přerušení léčby.

Ve všech třech terapeutických skupinách byl počet setrvalých virologických odpovědí podobný. U pacientů afroamerického původu (což je známý špatný prognostický faktor eradikace HCV) vedla kombinovaná léčba peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg)/přípravkem Ribavirin k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání peginterferonu alfa-2b v dávce 1 µg/kg. Při dávce peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg v kombinaci s dávkou přípravku Ribavirin byl počet setrvalých virologických odpovědí nižší u pacientů s cirhózou, u pacientů s normálními hladinami ALT, u pacientů se vstupní virovou zátěží > 600 000 IU/ml a u pacientů ve věku > 40 let. Pacienti běloši měli vyšší poměr setrvalých virologických odpovědí než Afroameričani. Mezi pacienty s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA na konci léčby byl poměr relapsů 24 %.

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi u dosud neléčených pacientů

Virologická odpověď ve 12. týdnu je definovaná jako minimálně 2-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné koncentrace HCV-RNA. Virologická odpověď ve 4. týdnu je definovaná jako minimálně 1-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Tyto časové body

(4. týden léčby a 12. týden léčby) se ukazují jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (**Tabulka 9**).

Tabulka 9 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčení kombinovanou léčbou peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ Ribavirin 800-1 400 mg						
	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
Genotyp 1*						
Ve 4. týdnu*** (n=950)						
HCV-RNA negativní	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ve 12. týdnu*** (n=915)						
HCV-RNA negativní	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Ve 12. týdnu (n= 215)						
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2		50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 dostává 48 týdenní léčbu

**Genotyp 2, 3 dostává 24 týdenní léčbu

***Uvedené výsledky jsou pohledu z jednoho časového bodu. Pacienti nemuseli být přítomni nebo mohli mít odlišné výsledky ve 4. týdnu nebo ve 12. týdnu.

† V protokole byla použita tato kritéria: Jestliže ve 12. týdnu byla hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot < 2log₁₀, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot ≥ 2log₁₀, potom se hladina HCV-RNA testovala znovu ve 24. týdnu a jestliže byla pozitivní, byla léčba u pacientů zastavena.

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 10**. 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 přípravkem Ribavirin (800 mg/den) a peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg/týden), a na ty, kteří byli léčeni přípravkem Ribavirin (800 mg/den) a interferonem alfa-2b (3 mil.m.j. 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 přípravkem Ribavirin (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a peginterferonem alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) a na

skupinu léčenou přípravkem Ribavirin (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a interferonem alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát za týden). Délka léčby činila 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 10 Setrvalá virologická odpověď na přípravek Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa- 2b u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu						
	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 mil.m.j. 3x týdně)	hodnota p ^a	Ribavirin (800-1 200 mg/den) ^d + peginterferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týden)	Ribavirin (800-1 200 mg/den) ^d + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. 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 % (2/29)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	7 % (7/11)	0,730

mil.m.j. = 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 150 µg/týden a subjekty ≥ 75 kg dávkou peginterferonu alfa-2b 150 µg/týden.

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

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(13): 2839-2848.

²Laguno 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 Ishakov stupeň u subjektů léčených přípravkem Ribavirin 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 non-respondéry (-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.

Dříve léčení pacienti

- Opětovná léčba peginterferonem alfa-2b v kombinaci s přípravkem Ribavirin po selhání předchozí léčby (relaps a pacienti, kteří na předchozí léčbu neodpovídali):

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 2 293 pacientů se středně závažnou až závažnou fibrózou, u kterých selhala předchozí léčba kombinací interferon alfa/ribavirin, bylo opětovně léčeno peginterferonem alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramů/kg podávané podkožně jedenkrát týdně v kombinaci s přípravkem Ribavirin dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Selhání předchozí léčby bylo definováno jako relaps nebo jako případ, kdy nebylo dosaženo odpovědi (pozitivní HCV-RNA při ukončení léčby trvající alespoň 12 týdnů).

Pacienti, kteří byli HCV-RNA negativní ve 12. týdnu léčby, pokračovali v terapii po dobu 48 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po ukončení léčby. Odpověď na léčbu ve 12. týdnu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA po 12 týdnech léčby. Setrvalá virologická odpověď (SVR) je definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (Tabulka 11).

Tabulka 11 Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala

	Pacienti s nedetekovatelnou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby a SVR po opětovné léčbě				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Celkem populace*
	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 95 % interval spolehlivosti	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 95 % interval spolehlivosti	SVR % (n/N) 95 % interval spolehlivosti
Celkem	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Předchozí odpověď					
Relaps	37,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185)	75,6 (96/127)	63,5 (61/96)	55,3 (203/367)

		64,6; 81,4		50,9; 76,2	48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Skóre fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/678) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (15/966) 13,4; 19,5
Vstupní virová nálož					
Vysoká virová nálož (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/150) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Nízká virová nálož (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,6; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-respondér definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na závěr léčby trvající minimálně 12 týdnů.

Plazmatická HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumně kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

*Záměr léčit populaci zahrnuje 7 pacientů, u kterých nemohla být předchozí terapie po dobu alespoň 12 týdnů potvrzena.

Celkem přibližně 36 % (821/2 286) pacientů mělo ve 12. týdnu léčby při měření pomocí výzkumného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 56 % (463/823). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 50 %. Ze skupiny 480 pacientů se snížením virové nálože > 2 log, ale s detekovatelným virem ve 12. týdnu pokračovalo v léčbě celkem 188 pacientů. U těchto pacientů byla setrvalá virologická odpověď (SVR) 12 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou ve 12. týdnu odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Avšak, pokud ve 12. týdnu dosáhli odpovědi, byl jen malý rozdíl v SVR bez ohledu na předchozí léčbu nebo předchozí odpověď.

- Opětová léčba pacientů s relapsem při kombinované léčbě přípravkem Ribavirin a interferonem alfa-2b

Ve dvou studiích bylo hodnoceno podávání přípravku Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b u pacientů s relapsem onemocnění (C95-144 a I95-145); 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 přípravku Ribavirin 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 1071 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s nepegylovaným interferonem alfa-2b (s přípravkem Ribavirin nebo bez něj), respektive 567 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s pegylovaným interferonem

alfa-2b (s přípravkem Ribavirin 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 přípravkem Ribavirin nebo bez něj) a 99 % (95-procentní interval spolehlivosti: 98-100 %) u pacientů, kterým byl podáván pegylovaný interferon alfa-2b (s přípravkem Ribavirin nebo bez něj).

Setrvalá virologická odpověď po léčbě chronické HCV interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným, s přípravkem Ribavirin 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).

Pediatrická populace:

Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Děti a mladiství ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali Ribavirin v dávce 15 mg/kg denně a pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 60 µg/m² jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace přípravku Ribavirin a pegylovaného interferonu alfa-2b (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 12**.

Tabulka 12 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a mladistvých bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	2/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, společně s detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

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 zařazeny do dvou multicentrických klinických studií a užívaly 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 přípravku Ribavirin s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 13**.

Tabulka 13. 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 – pediatrická populace

Ribavirin Mylan v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnuje 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich šedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoročně vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virologické negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studie dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k relapsu.

Ribavirin Mylan v kombinaci s interferonem alfa-2b

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. týdnu 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 přípravku Ribavirin vede k dlouhodobému očištění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické virové hepatitidy C. Nevylučuje to však příhody spojené s hepatitidou, ke kterým dochází u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém orálním 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 je 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.

Distribuce

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 v erytrocytech.

Biotransformace

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 triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina, jsou také vylučovány ledvinami.

Ukázalo se, že po podání jedné orální 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.

Eliminace

Při podání vícenásobné dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou AUC_{12hod} šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po orálním 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 lékování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplasmatického kompartmentu.

Vylučování do semenné tekutiny: Vylučování ribavirinu do semenné tekutiny bylo předmětem zkoumání. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je přibližně dvakrát vyšší než v séru. Nicméně ve srovnání s terapeutickými plazmatickými koncentracemi ribavirinu se odhaduje, že systémová expozice partnerky po pohlavním styku s léčeným pacientem zůstává velmi omezená.

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 %). Lze předpokládat, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných ve studii s podáním jednotlivé dávky nebyla zatím stanovena. 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 lehkou, mírnou či vážnou 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 u 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.

Pediatrická populace:

Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Ribavirin a peginterferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách u dětí a mladistvých pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a mladistvých pacientů užívajících dávku peginterferonu alfa-2b stanovenou podle tělesného povrchu, 60 µg/m²/týden, je předpokládán odhad logaritmičsky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5 µg/kg/týden. Farmakokinetika přípravku Ribavirin (normalizovaná podle dávky) byla v tomto klinickém hodnocení podobná jako farmakokinetika hlášená v dřívějším klinickém hodnocení přípravku Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a mladistvých pacientů i u dospělých pacientů.

Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Ribavirin tobolky 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 14**. Farmakokinetika přípravku Ribavirin a interferonu alfa-2b (přizpůsobení dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 14 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a tobolky 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 mil.m.j./m² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (33)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 771 (16)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

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

5.3 Předklinické údaje vztahující ke 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 plodu i mláďat.

V klinické studii toxicity u novorozených potkanů, v níž se mláďatům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávkách 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávkách 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 dávkách a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopathologické 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 objevila anemie, 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 myšího 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 karcinogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (přibližně 0,1 x u potkanů a 1 x u myší) neprokázaly karcinogenicitu ribavirinu. Kromě toho ve studii karcinogenicity po dobu 26 týdnů za použití heterozygotního p53 ($\pm$) modelu u myší, 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 karcinogenní potenciál ribavirinu není pravděpodobný.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mikrokryсталická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon.

Tobolka:

Želatina
Oxid titaničitý (E171).

Potisk na tobolece:

Šelak
Propylenglykol
Roztok amoniaku 30%
Žlutý oxid železitý (E172)
Indigokarmín (E132)
Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky - 3 roky
Blistry – 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky - Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Blistry – Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání..

6.5 Druh obalu a velikost balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Přípravek Ribavirin Mylan je balený:

- V lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) uzavřených šroubovacím polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení 84, 112, 140 a 168 tobolek.

- V krabičkách s PVC/Aclar/Al blistry.

Velikost balení 56 a 168 tobolek.

- V krabičkách s perforovanými jednodávkovými PVC/Aclar/Al blistry.

Velikost balení 56x1, 84x1, 112x1, 140x1 a 168x1 tobolka.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10 Června 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNOST A UČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA VYDÁVÁNÍ ŠARŽE

Jméno a adresa výrobce odpovědného za vydávání šarže

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Velká Británie

nebo

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

Tištěný leták přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ DODÁVEK A POUŽITÍ

- **Podmínky nebo omezení týkající se nabídky a využití uložené držiteli rozhodnutí o registraci**

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

- **Podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné použití léčivého přípravku**

Neuplatňuje se.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v Modulu 1.8.1. registrace, předtím než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

PSUR

Držitel rozhodnutí o registraci musí periodicky předkládat aktualizované zprávy o bezpečnosti tohoto přípravku v souladu s požadavky stanovenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) podle čl. 107c (7) směrnice 2001/83/ES publikované na Evropském lékovém webovém portálu.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Krabička

1.NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé tobolky
Ribavirinum

2.OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

3.SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace viz příbalová informace.

4.LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

56x1 tvrdá tobolka
84x1 tvrdá tobolka
112x1 tvrdá tobolka
140x1 tvrdá tobolka
168x1 tvrdá tobolka
56 tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek
140 tvrdých tobolek
168 tvrdých tobolek

5.ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7.DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8.POUŽITELNOST

EXP

9.ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lahvičky - Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Blistry ento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku v rámci lékařského předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ribavirin Mylan tvrdé tobolky

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Lahvička

1.NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé tobolky
Ribavirinum

2.OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

3.SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu
Další informace viz příbalová informace

4.LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

84 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek
140 tvrdých tobolek
168 tvrdých tobolek

5.ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7.DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8.POUŽITELNOST**

EXP

9.ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30° C.

10.ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11.NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Generics [UK] Limited,

Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom.

12.REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

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

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

1.NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé tobolky
Ribavirinum

2.NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Generics [UK] Ltd

3.POUŽITELNOST

EXP:

4.ČÍSLO ŠARŽE

LOT:

5.JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé tobolky ribavirinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

V příbalové informaci naleznete:

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

1. CO JE RIBAVIRIN MYLAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Ribavirin Mylan obsahuje jako léčivou látku ribavirin. Přípravek Ribavirin Mylan zastavuje množení mnoha typů virů včetně viru hepatitidy C. Ribavirin Mylan nesmí být užíván bez interferonu alfa-2b, tj. přípravek Ribavirin Mylan nesmí být užíván samostatně.

Dříve neléčení pacienti:

Kombinace přípravku Ribavirin Mylan s interferonem alfa-2b se používá k léčbě pacientů ve věku 3 let nebo starších s chronickou hepatitidou C (HCV). Pro děti a mladistvé, kteří váží méně než 47 kg, je k dispozici léková forma roztoku.

Dříve léčení pacienti:

Kombinace přípravku Ribavirin Mylan s interferonem alfa-2b se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dříve reagovali na léčbu alfa interferonem samotným, avšak jejich onemocnění se vrátilo.

Neexistují žádné informace o bezpečnosti nebo účinnosti při použití přípravku Ribavirin Mylan s pegylovaným nebo jinými formami interferonu (tj. ne alfa-2b).

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

Ribavirin Mylan se nedoporučuje užívat u dětí mladším než 3 roky.

Neužívejte Ribavirin Mylan

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

- jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na ribavirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- jste **těhotná či plánujete otěhotnět** (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).

- **kojíte.**
- jste měl(a) za posledních 6 měsíců potíže se **srdcem**.
- máte závažnější onemocnění a cítíte se mimořádně slabí.
- trpíte závažným onemocněním **ledvin** a/nebo jste na hemodialýze
- máte kromě chronické hepatitidy C ještě jiné závažné poruchy činnosti **jater**.
- trpíte jakýmkoli **chorobami krve**, například anemií (nízký počet červených krvinek), talasemií a srpkovitou anemií.
- trpíte autoimunitní hepatitidou (zánětem jater) nebo jakoukoli jinou poruchou **imunitního systému**.
- 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 Mylan 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.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Neužívejte“ příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu s tímto přípravkem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ribavirin Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Neprodleně vyhledejte pomoc, 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 přípravku Ribavirin Mylan tvrdé tobolky se nedoporučuje. Pro děti ve věku 3 let a starší a pro mladistvé s tělesnou hmotností méně než 47 kg je k dispozici perorální roztok ribavirinu.

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

- jste dospělý/á a máte nebo měl(a) jste závažnou **nervovou nebo psychickou poruchu**, byl(a) jste zmatený/á, v bezvědomí, **nebo** měl(a) jste na **sebevraždu** nebo jste se o ni **pokusil(a)** nebo máte v anamnéze zneužívání nevykovaných látek (jako je alkohol nebo marihuana)
- někdy jste měl(a) **depresi** nebo se u Vás projeví příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti a podobně) během léčby tímto přípravkem (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jste žena ve věku, kdy byste mohla **otěhotnět** (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jste **muž** a vaše partnerka je ve věku, kdy by mohla otěhotnět (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- dříve jste trpěl(a) závažným onemocněním **srdce** nebo onemocněním srdce trpíte v současnosti.
- jste starší **65 let** či máte-li potíže s **ledvinami**.
- máte nebo jste prodělal(a) jakékoli **závažné onemocnění**.
- trpíte potížemi se **štítnou žlázou**.

V průběhu léčby přípravkem Ribavirin Mylan v kombinaci s interferonem alfa bylo hlášeno **poškození zubů a dásní**, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc bylo během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Ribavirin Mylan s interferonem alfa hlášeno **sucho v ústech**, které by mohlo 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 Mylan 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 úplně

oční vyšetření. Pacienti s preexistujícími očními poruchami (např. diabetickou nebo hypertonicickou 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.

Děti a mladiství:

Použití přípravku Ribavirin Mylan se nedoporučuje pro použití u pacientů mladších 3 let. Perorální roztok ribavirinu je k dispozici pro děti od 3 let věku a starší a mladistvé s hmotností nižší než 47 kg.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu.

Jiné přípravky a Ribavirin Mylan

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

- užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době jakékoli jiné léky, a to i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.
- užíváte azathioprin v kombinaci s ribavirinem a pegylovaný alfa interferonem, díky čemuž můžete být vystaven/a zvýšenému riziku rozvoje závažných onemocnění jater.
- 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 Mylan 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 Mylan nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud dojde k zhoršení, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba změnit léčbu přípravkem Ribavirin Mylan. Navíc by mohlo být u pacientů užívajících **zidovudin** s **ribavirinem** v kombinaci s **interferony alfa** zvýšeno riziko rozvoje anemie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu a Ribavirin v kombinaci s interferony alfa se proto nedoporučuje.
 - Vzhledem k riziku laktátové acidózy (hromadění kyseliny mléčné v těle) a pankreatitidy se nedoporučuje společné podávání **Ribavirin** 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: Přečtěte si, prosím, bod „Další přípravky a Ribavirin Mylan“ příbalové informace pro interferon alfa-2b, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu s přípravkem Ribavirin Mylan.

Ribavirin Mylan s jídlem a pitím

Ribavirin Mylan je nutné užívat s jídlem. Viz bod 3.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Pokud jste **těhotná**, nesmíte užívat Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan může být velmi škodlivý pro Vaše nenarozené dítě (zárodek).

Pacienti i pacientky musí být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- **Dívka** nebo **žena** v plodném věku:
Musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem.
- **Muži:**
Při pohlavním styku s těhotnou ženou **používejte kondom**. Tím se sníží možnost zanechání zbytků ribavirinu 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 během užívání přípravku Ribavirin a po dobu 7 měsíců po jeho skončení používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem (viz bod „Neužívejte Ribavirin Mylan“).

Pokud jste **kojící** žena, nesmíte užívat Ribavirin Mylan. Než začnete užívat Ribavirin Mylan, přerušte kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ribavirin Mylan neovlivňuje Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje, nicméně, interferon alfa-2b Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje ovlivnit mohou. Neříďte proto motorová vozidla a neobsluhujte stroje, pokud se z léčby cítíte unavený/á, ospalý/á nebo zmatený/á.

Ribavirin Mylan obsahuje laktózu

Každá tobolka přípravku Ribavirin Mylan obsahuje malé množství **laktosy**. Pokud Vám lékař řekl, že trpíte **nesnášenlivostí některých cukrů**, poraďte se se svým lékařem předtím, než tento lék začnete užívat.

3. JAK SE RIBAVIRIN MYLAN UŽÍVÁ

Obecné informace o užívání přípravku Ribavirin Mylan:

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

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

Neužívejte větší dávku, než Vám bylo doporučeno, a lék užívejte tak dlouho, jak bylo předepsáno.

Váš lékař stanovil velikost dávky přípravku Ribavirin Mylan 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 tvrdých tobolek, které Vy nebo dítě, o než pečujete, užíváte, předepsat jinou velikost balení přípravku Ribavirin Mylan 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.

Doporučenou dávku, závisující 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. Přečtěte si na stejném řádku, kolik tvrdých tobolek máte užívat.

Připomenutí: Pokud se pokyny Vašeho lékaře liší od množství v níže uvedené tabulce, postupujte podle pokynů lékaře.

3. Máte-li jakékoli dotazy ohledně dávky, zeptejte se svého lékaře.

Ribavirin Mylan tvrdé tobolky pro užívání ústy – dávka na základě tělesné hmotnosti		
Pokud dospělý váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Ribavirin Mylan	Počet tobolek 200 mg
< 65	800 mg	2 tobolky ráno a 2 tobolky večer
65 – 80	1 000 mg	2 tobolky ráno a 3 tobolky večer
81 - 105	1 200 mg	3 tobolky ráno a 3 tobolky večer
> 105	1 400 mg	3 tobolky ráno a 4 tobolky večer

Pokud dítě/mladistvý váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Ribavirin Mylan	Počet tobolek 200 mg
47 – 49	600 mg	1 tobolka ráno a 2 tobolky večer
50 – 65	800 mg	2 tobolky ráno a 2 tobolky večer
> 65	<i>viz dávka pro dospělé a odpovídající počet tvrdých tobolek</i>	

Tvrdé tobolky přípravku Ribavirinu se polykají ústy v průběhu jídla a zapíjejí se vodou. Tvrdé tobolky se nesmí kousat ani žvýkat. Pro děti nebo mladistvé, kteří nemohou polykat tvrdou tobolku, je k dispozici perorální roztok ribavirinu.

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

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ribavirin Mylan, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ribavirin Mylan

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

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Přečtěte si prosím, bod „Možné nežádoucí účinky“ příbalové informace pro interferon alfa-2b. Podobně jako všechny léky, může i tento přípravek v kombinaci s alfa-interferonem způsobovat nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když se nemusí projevit všechny nežádoucí účinky, pokud se ale některé vyskytnou, může být nezbytná lékařská pomoc.

Podobně jako všechny léky, může mít i kombinace přípravku Ribavirin Mylan s alfa-interferonovým přípravkem nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Účinky na psychiku a centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese během léčby přípravkem Ribavirin 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 změni Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a mladiství* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeni přípravkem Ribavirin 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.

Léčivý přípravek již není registrován

Růst a vývoj (děti a mladiství):

Během jednoho roku léčby přípravkem Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b některé děti a mladiství nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 1-12 roků po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků při kombinované léčbě s alfa-interferonovým přípravkem:

- 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,
- zvýšená teplota či zimnice začínající po několika týdnech léčby,
- problémy se zrakem či sluchem,
- závažná kožní vyrážka nebo zarudnutí.

U kombinované léčby přípravkem Ribavirin Mylan tvrdé tobolky a alfa-interferonovým přípravkem byly **u dospělých** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), 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, závrať, 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 svazech, vyrážka.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- 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, závrať (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 (flatul), zvýšená chuť k jídlu, podrážděný tračník, podráždění prostaty, žloutenka (žlutá kůže), řídká stolice, bolest na pravé straně kolem Vašich

žeber, 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 mízní uzliny), napnuté svaly, nádor (nespecifikovaný), nestabilita při chůzi, poruchy hospodaření s vodou.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 pacienta ze 100):

- 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.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 pacienta z 1000):

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 žlázy),
- vaskulitida (zánětlivé onemocnění cév).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 pacienta z 10000):

- sebevražda
- mozková mrtvice (cerebrovaskulární příhoda)

Není známo (čertnost výskytu nelze na základě dostupných údajů odhadnout):

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

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U kombinované léčby přípravkem Ribavirin Mylan a přípravkem interferonu alfa-2b byly **u dětí a mladistvých** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 pacienta z 10):

- 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 svalech, vyrážka.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 pacienta z 10):

- 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, náměšičnost, 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 hrdle), rychlé dýchání, infekce dýchacích cest, olupující se rty a praskliny v ústních koutcích, dušnost, suchá kůže (zánět vedlejších nosních dutin), kýchání, 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 svalech, 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, ochabnutí kůže, kůže citlivá na sluneční záření, kožní defekt, otok podmíněný nadbytkem vody, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), třes, nádor (nespecifikovaný)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 pacienta ze 100):

- abnormální chování, emoční nestabilita, 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, svalové záškuby, bolest kůže, bledost, olupování kůže, zarudnutí, otok.

U dospělých, dětí a mladistvých byly také hlášeny pokusy o sebepoškození.

Ribavirin Mylan v kombinaci s alfa-interferonovým přípravkem může také způsobovat:

- aplastickou anemii, čistou aplazii červené krevní řady (stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek); což vyvolává závažnou anemii, mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie,
- přeludy,
- zánět horních a dolních cest dýchacích
- zánět slinivky břišní,
- těžké vyrážky, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, dutině nosní, na očích a dalších sliznicích (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom), toxickou epidermální nekrolýzu (zpuchýřování a odlupování povrchové vrstvy kůže).

U kombinace přípravku Ribavirin Mylan a přípravku 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),
- 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 Mylan v kombinaci s interferonem alfa-2b může také vyvolávat:

- tmavou, zkalenou nebo abnormálně zbarvenou moč,
- potíže s dýcháním, změny 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.

U pacientů současně infikovaných HCV/HIV podstupujících léčbu Ribavirinem Mylan v kombinaci s peginterferonem alfa-2b se může zvýšit riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených nebo bílých krvinek, které bojují proti infekci, a krevních buněk zvaných destičky).

Následující ostatní nežádoucí účinky se vyskytly při kombinaci ribavirinu s peginterferonem alfa-2b u pacientů současně infikovaných HCV/HIV: orální kandidóza (moučnivka v ústech), změny množství a rozložení tělesného tuku, pokles počtu bílých krvinek, snížení chuti k jídlu, zvýšení gamaglutamyltransferasy (enzym produkováný játry, spojený s časným poškozením jaterních buněk), bolest zad, zvýšení množství amylázy (enzym přítomný v krvi) a kyseliny mléčné, zánět jater, zvýšení lipáz (enzymy nezbytné pro vstřebávání a trávení živin ve střevech) a bolest končetin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

JAK PŘÍPRAVEK RIBAVIRIN MYLAN UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

Přípravek Ribavirin Mylan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lahvičky: Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Blistry: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte přípravek Ribavirin Mylan pokud si všimnete jakékoli změny vzhledu tobolek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí

6.OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Ribavirin Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je ribavirinum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg ribavirinu.
- Pomocnými látkami jsou sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, povidon. Obal tobolek obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E171). Potisk tobolek obsahuje šelak, propylenglykol, roztok amoniaku 30% , barviva (E172, E132, E171).

Jak přípravek Ribavirin Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdá tobolka Ribavirin Mylan je bílá, neprůhledná tvrdá tobolka potištěná zeleným nápisem.

Přípravek Ribavirin Mylan tvrdé tobolek je k dispozici v různých baleních:

- V lahvíčkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) uzavřených šroubovacím polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem, který nemohou děti otevřít (CR).

Velikost balení 84, 112, 140 a 168 tobolek.

- V krabičkách s PVC/Aclar/Al blistry.

Velikost balení 56 a 168 tobolek.

- V krabičkách s perforovanými jednočlankovými PVC/Aclar/Al blistry.

Velikost balení 56x1, 84x1, 112x1, 140x1 a 168x1 tobolka.

Na trh nemusí být uvedeny všechny velikosti.

Váš lékař vám předepíše velikost balení, která je pro vás nejvhodnější.

Držitel rozhodnutí o registraci

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Botters Bar,
Hertfordshire,
EN5 1TL,
United Kingdom.

Výrobce

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

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Ceská republika

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

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 45 74 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Island

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

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

Lietuva

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

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy schválena .

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

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ribavirinu, jsou vědecké závěry výboru PRAC následující:

Toto vyhodnocení PSUR (PSUSA) pokrývá roční období s datem ukončení sběru údajů 24. července 2013.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil hodnocení signálu hyperpigmentace jazyka, jak bylo vyžádáno v předchozím PSUR pro přípravek Ribavirin Mylan. Počet hlášených případů pigmentace jazyka k danému datu spojených s ribavirem a/nebo peginterferonem alfa-2b, ačkoli některé z nich nejsou dostatečně zdokumentovány, je významný. V hlášeních z literatury bylo po ukončení antivirové léčby všeobecně hlášeno odeznění (s pomalým ústupem symptomů), což podporuje souvislost s přípravkem. Toto hodnocení vedlo k závěru, že dvojkombinace s ribavirem a peginterferonem může vyvolat pigmentaci jazyka. PRAC proto doporučuje zahrnout tento nežádoucí účinek do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku perorálních forem přípravků obsahujících ribavirin. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Dále bylo zjištěno, že následující nežádoucí účinky: tinitus, hypotenze, vaskulární a cerebrovaskulární ischemie mají být zahrnuty v informacích o přípravku všech přípravcích obsahujících ribavirin. PRAC proto doporučil přidat tyto nežádoucí účinky do informací o přípravku těchto přípravků, které je neobsahují.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ribavirinu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku ribavirin je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.