

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin Teva 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Ribavirin Teva vsebuje 200 mg ribavirina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

bele, neprozorne in z natisnjanim napisom z modrim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ribavirin Teva je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (HCV) pri odraslih, otrocih starejših od 3 let in mladostnikih in ga morate uporabljati izključno v kombinaciji z interferonom alfa-2b. Zdravila Ribavirin Teva ne smete uporabljati v monoterapiji.

Ni podatkov o varnosti ali učinkovitosti uporabe zdravila Ribavirin Teva skupaj z drugimi oblikami interferona (to je ne alfa-2b).

Predhodno nezdravljeni bolniki

Odrasli bolniki: Zdravilo Ribavirin Teva je indicirano v kombinaciji s interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov z vsemi tipi kroničnega hepatitisa C, razen genotipa 1, ki predhodno še niso bili zdravljeni, nimajo jetrne dekompenzacije, imajo zvišano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in so pozitivni na ribonukleinsko kislino virusa hepatitisa C RNA-HCV (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki): Zdravilo Ribavirin Teva je indicirano za kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, ki imajo vse tipe predhodno nezdravljenega kroničnega hepatitisa C, razen genotipa 1, brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid na serumsko RNA-HCV.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen. Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno

Odrasli bolniki: Zdravilo Ribavirin Teva je indicirano v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno odzvali (z normalizacijo vrednosti ALT na koncu zdravljenja) na monoterapijo z interferonom alfa, a se je bolezen kasneje ponovila (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s kroničnim hepatitisom C.

Odmerjanje

Zdravilo Ribavirin Teva je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili, kot je opisano v poglavju 4.1.

Za dodatne informacije o predpisovanju posameznih zdravil in za dodatna priporočila o odmerjanju pri sočasni uporabi z zdravilom Ribavirin Teva, prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil za zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva.

Kapsule Ribavirin Teva naj bolnik jemlje peroralno vsak dan v dveh deljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano.

Odrasli:

Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva sta odvisna od bolnikove telesne mase in zdravil, ki so uporabljena v kombinaciji. Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva.

V primerih, kadar ni specifičnih priporočil glede odmerka, naj se uporabi odmerek po naslednjem izračunu:

Telesna masa bolnika: < 75 kg = 1000 mg in > 75 kg = 1200 mg.

Pediatrična populacija:

Podatkov pri otrocih, mlajših od 3 let, ni na voljo.

Opomba: Za bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltniti kapsule, je na voljo peroralna raztopina ribavirina.

Odmerek ribavirina za otroke in mladostnike se za zdravilo Ribavirin Teva določi na podlagi bolnikove telesne mase.

Kot primer je odmerjanje glede na telesno maso med souporabo z interferonom alfa-2b prikazano v **preglednici 1**. Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z ribavirinom, ker za nekatere kombinirane sheme ne veljajo smernice za odmerjanje ribavirina, navedene v **preglednici 1**

| Preglednica 1 Odmerek zdravila Ribavirin Teva na podlagi telesne mase, ko se pri pediatrični populaciji uporablja v kombinaciji z interferonom alfa-2b | | |
|---|--|---------------------------------|
| Telesna masa bolnika (kg) | Dnevni odmerek ribavirina | Število 200-miligramskih kapsul |
| 47–49 | 600 mg | 3 kapsule ^a |
| 50–65 | 800 mg | 4 kapsule ^b |
| > 65 | Glejte priporočila za odmerjanje pri odraslih bolnikih | |

a 1 zjutraj, 2 zvečer

b 2 zjutraj, 2 zvečer

Prilagoditev odmerka v primeru neželenih učinkov

Prilagoditev odmerka pri odraslih

Zmanjšanje odmerka ribavirina je odvisno od začetnega odmerjanja ribavirina, ki pa je odvisno od zdravila, uporabljenega v kombinaciji z ribavirinom.

Če se pri bolniku pojavijo resni neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z ribavirinom, je treba, če je to primerno, odmerek ribavirina prilagoditi ali uporabo zdravila prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni oziroma se njegova izrazitost ne zmanjša.

Preglednica 2 prikazuje smernice za prilagoditev odmerka in prenehanje zdravljenja na podlagi bolnikove koncentracije hemoglobina, stanja srca in koncentracije indirektnega bilirubina.

| Preglednica 2 Obvladovanje neželenih učinkov | | |
|---|---|---|
| Laboratorijske vrednosti | Odmerek ribavirina zmanjšajte*, če: | Ribavirin prenehajte uporabljati, če: |
| Hemoglobin pri bolnikih brez srčne bolezni | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Hemoglobin pri bolnikih z anamnezo stabilne srčne bolezni | ≥ 2 g/dl znižanje hemoglobina v katerem koli 4-tedenskem obdobju med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka) | < 12 g/dl kljub 4-tedenski uporabi manjšega odmerka |
| Bilirubin – indirektni | > 5 mg/dl | > 4 mg/dl (odrasli) |

*Pri bolnikih, ki prejemajo odmerek 1.000 mg (< 75 kg) ali 1.200 mg (> 75 mg), je treba odmerek ribavirina zmanjšati na 600 mg/dan (uporabljen kot ena 200-mg kapsula zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer). Če nepravilnost izgine, se lahko ribavirin znova začne uporabljati v odmerku 600 mg na dan, katerega se nato po presoji lečečega zdravnika poveča na 800 mg na dan. Vendar pa vrnitev na večje odmerke ni priporočljiva.

Pri bolnikih, ki prejemajo odmerek 800 mg (< 65 kg) – 1.000 mg (65–80 kg) – 1.200 mg (81–105 kg) ali 1.400 mg (> 105 kg), naj bo prvo zmanjšanje odmerka ribavirina za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg - pri njih odmerke zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje odmerka ribavirina za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, katerih odmerek ribavirina je zmanjšan na 600 mg na dan, naj prejmejo po eno 200 mg kapsulo zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer.

V primeru resnih neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani z zdravili, uporabljenimi v kombinaciji z ribavirinom, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil, ker za nekatere kombinirane sheme ne veljajo smernice za odmerjanje in/ali prenehanje uporabe ribavirina, opisane v **preglednici 2**.

Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih

Za zmanjšanje odmerka glede na koncentracije hemoglobina veljajo pri pediatričnih bolnikih brez srčne bolezni enake smernice kot pri odraslih bolnikih brez srčne bolezni (**preglednica 2**).

Podatkov o pediatričnih bolnikih s srčno boleznijo ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 3 prikazuje smernice za prenehanje zdravljenja glede na bolnikovo koncentracijo indirektnega bilirubina.

| Preglednica 3 Obvladovanje neželenih učinkov | |
|---|--|
| Laboratorijske vrednosti | Ribavirin prenehajte uporabljati, če: |
| Bilirubin – indirektni | > 5 mg/dl (> 4 tedne) (otroci in mladostniki, zdravljeni z interferonom alfa-2b) ali > 4 mg/dl (> 4 tedne) (otroci in mladostniki, zdravljeni s peginterferonom alfa-2b) |

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari ≥ 65 let)

Ni videti, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko ribavirina. Vendar je treba, enako kot pri mlajših bolnikih, pred začetkom uporabe ribavirina preveriti delovanje ledvic (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki)

Ribavirin se lahko uporablja v kombinaciji z interferonom alfa-2b (glejte poglavje 4.4). Farmacevtsko obliko ribavirina je treba izbrati glede na individualne lastnosti posameznega bolnika.

Varnost in učinkovitost uporabe ribavirina skupaj z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili pri teh bolnikih nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Za dodatna priporočila o odmerjanju pri sočasni uporabi, prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z ribavirinom.

Okvara ledvic

Farmakokinetika ribavirina je pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic spremenjena zaradi zmanjšane navideznega očistka kreatinina pri teh bolnikih (glejte poglavje 5.2). Zato je priporočljivo pred uvedbo ribavirina pri vseh bolnikih ovrednotiti delovanje ledvic. Odrasli bolniki z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) morajo izmenično prejemati dnevna odmerka 200 mg in 400 mg. Odrasli bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolniki s končno odpovedjo ledvic (ESRD – *end stage renal disease*) ali tisti na hemodializi morajo prejemati 200 mg ribavirina na dan. **Preglednica 4** prikazuje smernice za prilagoditev odmerka pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic. Bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic je treba bolj skrbno spremljati zaradi morebitnega razvoja anemije. Podatkov o prilagoditvi odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni na voljo.

| Preglednica 4 Prilagoditev odmerka v primeru okvare ledvic pri odraslih bolnikih | |
|---|---|
| Očistek kreatinina | Odmerek ribavirina (dnevni) |
| 30 do 50 ml/min | izmenična odmerka 200 mg in 400 mg vsak drugi dan |
| Manj kot 30 ml/min | 200 mg na dan |
| Hemodializa (ESRD) | 200 mg na dan |

Okvara jeter

Med ribavirinom in delovanjem jeter ni farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2). Za uporabo pri bolnikih z dekompenzirano cirozo jeter glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z ribavirinom.

Način uporabe

Zdravilo Ribavirin Teva je treba uporabljati peroralno s hrano.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Nosečnost (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3). Pri ženskah v rodni dobi zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja
- Dojenje
- Huda obstoječa srčna bolezen v anamnezi, vključno z nestabilno ali nenadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4)
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih celic)

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva, za kontraindikacije, specifične za ta zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ribavirin je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Preden začnete zdravljenje, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti (peg)interferona alfa za podrobnosti o priporočilih za spremljanje in obvladovanje spodaj navedenih neželenih učinkov in upoštevajte druge previdnostne ukrepe povezane s (peg)interferonom alfa.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom in (peg)interferonom alfa je povezano z več resnimi neželenimi učinki. Med njimi so:

- hudi psihiatrični učinki in učinki na osrednje živčevje (kot so depresija, samomorilne misli, poskus samomora in agresivno vedenje itd.);
- zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, ki je lahko pri nekaterih bolnikih ireverzibilen;
- zvišanje ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) pri otrocih in mladostnikih,
- hude očesne bolezni,
- zobne in obzobne bolezni.

Pediatrična populacija

Pri odločitvi, da se kombiniranega zdravljenja s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ne odloži do odrasle dobe, je pomembno upoštevati, da je to kombinirano zdravljenje povzročilo zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen. Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsakega bolnika posebej.

Hemoliza

V kliničnih preskušanjih so pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b, opazali znižanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl. Čeprav ribavirin nima neposrednih srčnožilnih učinkov, lahko anemija povezana z ribavirinom povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov koronarne bolezni ali oboje. Zato morate ribavirin pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja morate ovrednotiti stanje srca in ga klinično spremljati med zdravljenjem. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje, morate zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Srčnožilni učinki

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktoma v anamnezi oziroma s predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma morate skrbno nadzorovati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opravljati snemanje EKG pred in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar lahko zahtevajo prekinitev zdravljenja. Ni podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi.

Tveganje za teratogenost

Pred uvedbo zdravljenja z ribavirinom mora zdravnik bolnike in bolnice izčrpno seznaniti s teratogenim tveganjem ribavirina, potrebo po učinkoviti in stalni kontracepciji, možnostjo za neuspešnost kontracepcije ter možnimi posledicami nosečnosti, če se ta pojavi med zdravljenjem ali po zdravljenju z ribavirinom (glejte poglavje 4.6). Za laboratorijske kontrole nosečnosti, prosimo, glejte Laboratorijske preiskave.

Akutna preobčutljivost

Če se razvije akutna preobčutljivostna reakcija (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), morate jemanje zdravila Ribavirin Teva takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

Delovanje jeter

Vsakega bolnika, pri katerem se med zdravljenjem pojavijo pomembne motnje delovanja jeter, je treba skrbno spremljati. Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva, za priporočila o prenehanju uporabe oziroma prilagoditvi odmerkov.

Okvara ledvic

Farmakokinetika ribavirina je pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic spremenjena zaradi zmanjšane navideznega očistka pri teh bolnikih. Zato je priporočljivo pred uvedbo ribavirina pri vseh bolnikih ovrednotiti delovanje ledvic. Zaradi bistvenega zvišanja koncentracije ribavirina v plazmi pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/minuto odmerek ribavirina priporočljivo prilagoditi. Podatkov o prilagoditvi odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni na voljo (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Koncentracijo hemoglobina je treba med zdravljenjem skrbno spremljati in po potrebi ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.2).

Možnost za poslabšanje imunosupresije

V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdraviljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Sočasna okužba s HCV/HIV

Mitohondrijska toksičnost in laktacidoza:

Pri bolnikih s pozitivnim izvidom na HIV in sočasno okužbo s HCV, ki se zdravijo z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI - *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) (posebno ddi in d4%) v povezavi z interferonom alfa in ribavirinom, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pozitivnih na HIV, ki se zdravijo po shemi NRTI, mora zdravnik pri sočasnem zdravljenju z ribavirinom skrbno spremljati pokazatelje mitohondrijske toksičnosti in laktacidoze. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV in imajo napredovalo cirozo jeter:

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo, ki prejemajo kombinirano protiretrovirusno terapijo (cART – *combined anti-retroviral therapy*), imajo lahko zvečano tveganje za nastanek jetrne dekompenzacije in smrti. Med druge osnovne dejavnike pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišane serumske koncentracije bilirubina.

Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravljenje hepatitisa, je treba skrbno spremljati in jim v teku zdravljenja določati oceno po Child-Pughu. Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z ribavirinom, za priporočila o prenehanju uporabe oziroma prilagoditvi odmerkov. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri teh bolnikih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom HCV in HIV ter se zdravijo s peginterferonom alfa-2b/ribavirinom in s terapijo cART, imajo lahko zvečano tveganje za nastanek hematoloških motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov stanje obvladali z zmanjšanjem odmerka, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, »Laboratorijske preiskave« v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, zdravljeni z ribavirinom in zidovudinom, imajo zvečano tveganje za pojav anemije, zato pri njih sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4:

Pri bolnikih sočasno okuženi s HCV in HIV, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μ l, je na voljo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 25). Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti protiretrovirusnih zdravil, uporabljenih sočasno s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko obvladovali toksične učinke vsakega od teh zdravil ter potencialno prekrivanje njihovih toksičnih učinkov z ribavirinom.

Laboratorijske preiskave

Pred pričetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke, biokemične preiskave krvi (celotno krvno sliko in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, določanje vrednosti elektrolitov in serumskega kreatinina, teste delovanja jeter, določanje vrednosti sečne kisline) in test nosečnosti. Sprejemljive začetne vrednosti, ki lahko služijo kot smernice pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva:

| | |
|------------|---|
| Hemoglobin | Odrasli ≥ 12 g/dl (ženske); ≥ 13 g/dl (moški) |
| | Otroci in mladostniki ≥ 11 g/dl (ženske); ≥ 12 g/dl (moški) |

Laboratorijske preiskave je treba opraviti v 2. in 4. tednu zdravljenja, kasneje pa periodično glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA je treba med zdravljenjem meriti periodično (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi ribavirina se lahko zaradi hemolize zviša koncentracija sečne kisline. Zato je treba pri k temu nagnjenih bolnikih skrbno spremljati možnost nastanka protina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Izsledki študij *in vitro* z uporabo pripravkov človeških in podganjih jetrnih mikrosomov niso pokazali presnove ribavirina prek encimov citokroma P450. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450. Študije toksičnosti niso pokazale znakov, da ribavirin inducira jetrne encime. Možnost interakcij prek encimov citokroma P450 je torej minimalna.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi pegiliranega alfa interferona in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Ni bilo opravljenih nobenih študij medsebojnega delovanja ribavirina z drugimi zdravili, razen za peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b in antacidi.

V farmakokinetični študiji večkratnih odmerkov niso beležili nobenih farmakokinetičnih interakcij med ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b.

Antacid

Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 mg se je zmanjšala pri sočasni uporabi antacida z magnezijem, aluminijem in simetikonom. Vrednost AUC_{0-t} se je zmanjšala za 14 %. Možno je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej študiji posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali

spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi

Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke ribavirina sodi tudi zvečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov in vitro. Takšno delovanje lahko zveča tveganje za pojav laktacidoze, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva. Poročali so o primerih mitohondrijske toksičnosti, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, od katerih so bili nekateri smrtni (glejte poglavje 4.4).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi uporabe ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano protivirusno shemo (ART) je treba premisliti o zamenjavi zidovudina. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko do medsebojnega delovanja pride še do dva meseca (5 razpolovnih dob ribavirina) po koncu zdravljenja z ribavirinom (glejte poglavje 5.2).

Ni dokazov o medsebojnem delovanju ribavirina z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze ali zaviralci proteaz.

V literaturi so poročali o nasprotujočih izsledkih pri sočasni uporabi abakavirja in ribavirina. Nekateri podatki kažejo, da se pri HIV/HCV bolnikih, ki prejemanje ART z abakavirom, lahko pojavi tveganje za nižjo stopnjo odzivnosti na zdravljenje s peginterferonom/ribavirinom. Med uporabo obeh zdravil je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah.

Bolnice

Nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Ribavirin Teva (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3). Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev bolnice med zdravljenjem (glejte poglavje 5.3). Zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja. Ženska v rodni dobi mora uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. V tem času morajo vsak mesec rutinsko opravljati teste nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če bolnica med zdravljenjem ali v roku štirih mesecev po koncu zdravljenja kljub temu zanosi, jo morate opozoriti na veliko teratogenost ribavirina za plod (glejte poglavje 4.4).

Bolniki in njihove partnerke

Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev pri partnerkah moških bolnikov, ki jemljejo zdravilo Ribavirin Teva (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3). Ribavirin se namreč kopiči intracelularno in se iz telesa izloča zelo počasi. Ni znano, ali bo ribavirin iz sperme povzročil svoje potencialne teratogene ali genotoksične učinke na človeški zarodek ali plod. Četudi podatki o približno 300 prospektivno spremljanih nosečnostih z izpostavljenostjo očeta ribavirinu niso pokazali ne povečanega tveganja za pojav malformacij v primerjavi s splošno populacijo ne specifičnega vzorca malformacij, morate moškimi bolnikom ali njihovim partnerkam v rodni dobi svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Ribavirin Teva in še sedem mesecev po koncu zdravljenja. V tem času morate vsak mesec redno opravljati teste nosečnosti. Moškimi z nosečo partnerko naročite, naj uporabljajo kondom, da se čimbolj zmanjša prehajanje ribavirina v partnerko.

Nosečnost

Uporaba zdravila Ribavirin Teva je kontraindicirana med nosečnostjo. Predklinične študije so pokazale, da je ribavirin teratogen in genotoksičen (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se ribavirin pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti za pojav neželenih reakcij pri dojenih otrocih, moramo dojenje ukiniti pred pričetkom zdravljenja.

Plodnost

Predklinični podatki:

- Plodnost: V študijah na živalih je ribavirin povzročil reverzibilne učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).
- Teratogenost: Za ribavirin je bil dokazan pomemben teratogeni oziroma embriocidni potencial pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene ustrezne študije. Tovrstni učinki so se pojavili že pri tako majhnih odmerkih, kot je ena dvajsetina priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).
- Genotoksičnost: Ribavirin povzroča genotoksične učinke (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ribavirin Teva nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, druga zdravila, uporabljena pri kombiniranem zdravljenju pa imajo lahko tovrsten učinek. Bolnike, ki so med zdravljenjem utrujeni, zaspani ali zmedeni, morate torej opozoriti, da ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Izrazit varnostni problem pri ribovirinu je hemolitična anemija, ki se pojavi v prvih tednih zdravljenja. Hemolitična anemija, povezana z uporabo ribovirina, lahko poslabša delovanje srca in/ali že obstoječo srčno bolezen. Pri nekaterih bolnikih so opazali tudi zvišanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo.

Neželeni učinki, navedeni v tem poglavju, izvirajo v prvi vrsti iz kliničnih preskušanj in/ali spontano poročenih neželenih učinkov, ko je bil ribovirin uporabljen v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b.

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z ribovirinom, za dodatne neželene učinke, poročane pri teh zdravilih.

Odrasli:

Varnost uporabe ribovirina so ovrednotili na podlagi izsledkov štirih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še niso bili izpostavljeni interferonu (predhodno nezdravljeni bolniki). V dveh preskušanjih so raziskovali ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b, v dveh pa ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom po predhodni ponovitvi bolezni po terapiji z interferonom, ali pri tistih, ki se zdravijo krajši čas, bo varnostni profil verjetno boljši od spodaj opisanega.

Seznam neželenih učinkov pri odraslih v preglednici

Neželeni učinki, ki so navedeni v **preglednici 5**, so povzeti iz izkušenj, zbranih v kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s tem zdravilom in so jih z njim zdravili eno leto, ter iz obdobja trženja zdravila. V **preglednici 5** je za primerjavo podano tudi nekaj

neželenih učinkov, ki so jih običajno pripisovali zdravljenju z interferonom, vendar so o njih poročali tudi med zdravljenjem hepatitisa C (v kombinaciji z ribavirinom). Za neželene učinke, ki bi jih lahko pripisali monoterapiji z interferonom, si preberite SPC za peginterferon alfa-2b in interferon alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Preglednica 5 Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v obdobju trženja z uporabo ribavirina skupaj s pegiliranim interferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b | |
|---|--|
| Organski sistemi | Neželeni učinki |
| Infekcijske in parazitske bolezni | |
| Zelo pogosti: | virusna okužba, faringitis |
| Pogosti: | bakterijska okužba (vključno s sepsa), glivične okužbe, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, okužba sečil |
| Občasni: | okužba spodnjih dihal |
| Redki: | pljučnica* |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | |
| Pogosti: | neopredeljene novotvorbe |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Zelo pogosti: | anemija, nevtropenija |
| Pogosti: | hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija |
| Zelo redki: | aplastična anemija* |
| Neznana: | čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura |
| Bolezni imunskega sistema | |
| Občasni: | preobčutljivost za zdravila |
| Redki: | sarkoidoza*, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega) |
| Neznana: | sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo, anafilaksijo |
| Bolezni endokrinega sistema | |
| Pogosti: | hipotiroidizem, hipertiroidizem |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| Zelo pogosti: | anoreksija |
| Pogosti: | hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, povečan apetit |
| Občasni: | sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija* |
| Psihiatrične motnje | |
| Zelo pogosti: | depresija, tesnoba, čustvena labilnost, nespečnost |
| Pogosti: | samomorilne misli, psihoza, agresivno vedenje, zmedenost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla, apatičnost, nenormalne sanje, nenormalen jok |
| Občasni: | poskus samomora, napad panike, halucinacije |
| Redki: | bipolarna motnja* |
| Zelo redki: | samomor* |
| Neznana: | morilske misli*, manija*, spremembe duševnega stanja |
| Bolezni živčevja | |

| | |
|--|--|
| Zelo pogosti: | glavobol, omotica, suha usta, motnje koncentracije |
| Pogosti: | amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, parestezije, disfonija, izguba okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoniya, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgevizija |
| Občasni: | nevropatija, periferna nevropatija |
| Redki: | epileptični napadi (konvulzije)* |
| Zelo redki: | cerebrovaskularne krvavitve*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polinevropatija* |
| Neznana: | paraliza obraznega živca, mononevropatije |
| Očesne bolezni | |
| Pogosti: | motnje vida, zamegljen vid, konjunktivitis, draženje očesa, bolečine v očeh, motnje vida, bolezni solzne žleze, suho oko |
| Redki: | mrežnične krvavitve*, retinopatije (vključno z edemom makule)*, zapora mrežnične arterije*, zapora mrežnične vene*, nevritis vidnega živca*, edem papile*, zmanjšanje ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja*, eksudati na mrežnici |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |
| Pogosti: | vtroglavica, poslabšanje/izguba sluha, tinitus, bolečine v ušesih |
| Srčne bolezni | |
| Pogosti: | palpitacije, tahikardija |
| Občasni: | miokardni infarkt |
| Redki: | kardiomiopatija*, aritmije* |
| Zelo redki: | srčna ishemija* |
| Neznana: | perikardni izliv*, perikarditis* |
| Žilne bolezni | |
| Pogosti: | hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi |
| Občasni: | vaskulitis |
| Zelo redki: | periferna ishemija* |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| Zelo pogosti: | dispneja, kašelj |
| Pogosti: | epistaksa, motnje dihanja, kongestija sluznice dihal, kongestija sinusov, zamašen nos, rinoreja, povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu, neproduktiven kašelj |
| Zelo redki: | pljučni infiltrati*, pnevmonitis*, intersticijski pnevmonitis* |
| Bolezni prebavil | |
| Zelo pogosti: | diareja, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu |
| Pogosti: | ulcerozni stomatitis, stomatitis, razjede v ustih, kolitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, napihnjenost trebuha, krvavitve iz dlesni, gingivitis, mehko blato, zobne bolezni, zaprtje, napenjanje |
| Občasni: | pankreatitis, bolečine v ustih |
| Redki: | ishemični kolitis |
| Zelo redki: | ulcerozni kolitis* |
| Neznana: | parodontalna bolezen, zobna bolezen, pigmentacija jezika |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| Pogosti: | hepatomegalija, zlatenica, hiperbilirubinemija* |
| Zelo redki: | hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)* |
| Bolezni kože in podkožja | |

| | |
|--|--|
| Zelo pogosti: | alopecija, pruritus, suha koža, izpuščaj |
| Pogosti | psoriaza, poslabšanje psoriaze, ekcem, preobčutljivostna reakcija za svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, nočno potenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkli*, eritem, urtikarija, kožne bolezni, podplutbe, povečano potenje, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov* |
| Občasni: | kožna sarkoidoza |
| Zelo redki: | Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem* |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| Zelo pogosti: | artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine |
| Pogosti: | artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih |
| Občasni: | bolečine v kosteh, mišična šibkost |
| Redki: | rabdomioliza*, miozitis* |
| Bolezni sečil | |
| Pogosti: | pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen seč |
| Redki: | odpoved ledvic, insuficienca ledvic* |
| Zelo redki: | nefrotski sindrom* |
| Motnje reprodukcije in dojk | |
| Pogosti | <u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, dismenoreja, bolečine v dojkah, bolezni jajčnikov, bolezni nožnice; <u>moški</u> : impotenca, prostatitis, motnje erekcije, spolne motnje (neopredeljene)* |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| Zelo pogosti: | utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, razdražljivost |
| Pogosti: | bolečine v prsih, tiščanje v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, nenormalno počutje, žeja |
| Občasni: | obrazni edem |
| Preiskave | |
| Zelo pogosto: | zmanjšanje telesne mase |
| Pogosti: | šum na srcu |

* Ker je bil ribavirin vedno predpisan skupaj z zdravili, ki vsebujejo interferon alfa, in ker naštetih neželenih učinkov temeljijo na izkušnjah v obdobju trženja in ne omogočajo natančne opredelitve pogostnosti, so zgoraj navedene pogostnosti vzete iz kliničnih preskušanj z uporabo ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim).

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižanje koncentracije hemoglobina za > 4 g/dl so opazili pri 30 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin in peginterferon alfa-2b, ter pri 37 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin in interferon alfa-2b. Pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b, se je vrednost hemoglobina znižala pod 10 g/dl.

Večina primerov anemije, nevtropenije in trombocitopenije je bila blagih (1. ali 2. stopnje po WHO). Bilo je tudi nekaj primerov hujše nevtropenije (3. stopnje po WHO: 39 od 186 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13 od 186 [7 %]) med bolniki, zdravljenimi z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b; pri 7 % bolnikov iz te terapevtske skupine so poročali tudi o levkopeniji 3. stopnje po WHO.

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b v kliničnih preskušanjih, so opazili zvečanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo, vendar so se te vrednosti povrnile na začetno raven v štirih tednih po koncu terapije. Med bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline se je le pri zelo majhnem številu bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, pojavil klinično opazen protin in pri nobenem ni bila potrebna prilagoditev zdravljenja ali izločitev iz kliničnega preskušanja.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV

Bolniki, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, so imeli naslednje dodatne neželene učinke, ki jih niso opazili pri bolnikih s samo eno okužbo, v študijah pa so o njih poročali s pogostnostjo > 5 %: peroralna kandidoza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan tek (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citolitični hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

Mitohondrijska toksičnost:

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli shemo NRTI skupaj z ribavirinom zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o mitohondrijski toksičnosti in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). O hematoloških motnjah so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, kot pri tistih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm³ pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod 50.000/mm³ pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. O anemiji (hemoglobin < 9,4 g/dl) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zmanjšanje števila limfocitov CD4:

Zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno in se je popravilo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor prisotnosti virusa HIV v krvi med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ < 200/μl je na voljo malo podatkov o varnosti zdravljenja (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti protiretrovirusnih zdravil, uporabljenih sočasno s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko obvladovali toksične učinke vsakega od teh zdravil ter potencialno prekrivanje njihovih toksičnih učinkov z ribavirinom v kombinaciji z drugimi zdravili.

Pediatrična populacija:

Kombinirana terapija s peginterferonom alfa-2b

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije in izgube telesne mase. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino (glejte poglavje 4.4). Izguba telesne mase in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašala povprečno zmanjšanje telesne mase in višine glede na izhodiščno vrednost 15 percentilov oziroma 8 percentilov) in tudi njihova hitrost rasti je bila zmanjšana (upočasnila se je za do 3 percentile pri 70 % bolnikov).

Po 24. tednih spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, se je njihova telesna masa, glede na izhodiščne vrednosti, zmanjšala za 3 percentile, telesna višina pa za 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast ((upočasnila se je za do 3 percentile). Štiriindevetdeset od 107 otrok je

bilo vključenih v 5-letno dolgoročno spremljevalno preskušanje. Učinki na rast so bili pri otrocih, zdravljenih 24 tednov, manjši kot pri otrocih, zdravljenih 48 tednov. Otrokom, zdravljenim 24 tednov, se je percentil telesne višine za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja zmanjšal za 1,3 percentila, zdravljenim 48 tednov pa za 9,0 percentilov. Štiriindvajsetim odstotkom otrok (11/46), zdravljenih 24 tednov, in 40 % otrok (19/48), zdravljenih 48 tednov, se je od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja telesna višina za starost zmanjšala za > 15 percentilov v primerjavi z izhodiščnim percentilom pred zdravljenjem. Pri enajstih odstotkih otrok (5/46), zdravljenih 24 tednov, in 13 % otrok (6/48), zdravljenih 48 tednov, so od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja opazili zmanjšanje > 30 percentilov telesne višine za starost. Za telesno maso se je percentil telesne mase za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja otrokom, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,3 percentila in otrokom, zdravljenim 48 tednov, za 5,5 percentila. Za indeks telesne mase (ITM) se je percentil ITM za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja otrokom, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,8 percentila in otrokom, zdravljenim 48 tednov, za 7,5 percentila. Znižanje srednjega percentila telesne višine po 1 letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto. Pri otrocih, zdravljenih 48 tednov, se zmanjšanje Z vrednosti telesne višine, telesne mase in ITM, ki so ga opazili v času zdravljenja, v primerjavi z normativno populacijo na koncu dolgoročnega spremljanja ni povsem popravilo (glejte poglavje 4.4).

V fazi zdravljenja v tej študiji so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preiskovancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preiskovancu (po pojavu trombocitopenije). Neželeni učinki, o katerih so poročali v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. O hudih neželenih učinkih so poročali pri 7 % (8/107) vseh preiskovancev in mednje so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresija (3 %), jeza (2 %), depresija/depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotireoza (3 %), 5 preiskovancev pa je prejelo zdravljenje z levotiroksinom zaradi hipotireoze oziroma zvišane vrednosti TSH.

Kombinirana terapija z interferonom alfa-2b

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 16 let, zdravljenih s kombinacijo interferona alfa-2b in ribavirina, so pri 6 % ukinili terapijo zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov, ki je bila vključena v študije, podoben profilu pri odraslih, čeprav se je pri njih pojavila dodatna skrb glede zaviranja rasti, saj so med zdravljenjem opažali zmanjšanje percentila telesne višine (srednje odstotno zmanjšanje hitrosti rasti za 9 percentilov) in telesne mase (srednje odstotno zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po koncu zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Dvajset otrok (21 %) od skupaj 97 otrok je imelo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov, 10 od teh 20 otrok pa je imelo zmanjšanje telesne višine za > 30 percentilov od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let). Podatki o končni višini v odrasli dobi so bili na voljo za 14 od teh otrok in so pokazali, da je bilo pri dvanajstih 10 do 12 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine še vedno > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z interferonom alfa-2b in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo končno telesno višino v odrasli dobi. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju. Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje

4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, pireksija, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Seznam neželenih učinkov pri pediatrični populaciji v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali in so navedeni v **preglednici 6**, temeljijo na izkušnjah iz dveh multicentričnih študij pri otrocih in mladostnikih, kjer so uporabljali ribavirin z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto, pogosto ali občasno poročali med kliničnimi preskušnji pri otrocih in mladostnikih z ribavirinom v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b. | |
|---|---|
| Organski sistem | Neželeni učinki |
| Infekcijske in parazitske bolezni | |
| Zelo pogosti: | virusna okužba, faringitis |
| Pogosti: | glivna okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, nazofaringitis, streptokokni faringitis, otitis media, sinuzitis, zobni absces, gripa, herpes v ustih, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis |
| Občasni: | pljučnica, askarioza, enterobioza, herpes zoster, celulitis |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | |
| Pogosti: | neopredeljene novotvorbe |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Zelo pogosti: | anemije, nevtropenija |
| Pogosti: | trombocitopenija, limfadenopatija |
| Bolezni endokrinega sistema | |
| Zelo pogosti: | hipotiroidizem |
| Pogosti: | hipertiroidizem, virilizem |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| Zelo pogosti: | anoreksija, povečan apetit, zmanjšan apetit |
| Pogosti: | hipertrigliceridemija, hiperurikemija |
| Psihiatrične motnje | |
| Zelo pogosti: | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost |
| Pogosti: | samomorilne misli, agresija, zmedenost, občutek odgovonosti, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, spreminjajoče razpoloženje, nemir, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |
| Občasni: | nenormalno obnašanje, depresivno razpoloženje, emocijske motnje, strah, nočne more |
| Bolezni živčevja | |
| Zelo pogosti: | glavobol, omotica |
| Pogosti: | hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, somnolenca, motnje pozornosti, slaba kakovost spanja |
| Občasni: | nevralgija, letargija, psihomotorična hiperaktivnost |
| Očesne bolezni | |
| Pogosti: | konjunktivitis, bolečine v očeh, motnje vida, bolezni solzne žleze |
| Občasni: | krvavitev veznice, očesni pruritus, keratitis, zamegljen vid, fotofobija |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |

| | |
|--|--|
| Pogosti: | vertigo |
| Srčne bolezni | |
| Pogosti: | tahikardija, palpitacije |
| Žilne bolezni | |
| Pogosti: | bledica, vročinski oblivi |
| Občasni: | hipotenzija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| Pogosti: | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, rinoreja, kihanje, faringolaringealne bolečine |
| Občasni: | piskanje v pljučih, neugodje v nosu |
| Bolezni prebavil | |
| Zelo pogosti: | bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, diareja, naveza |
| Pogosti: | razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftičen stomatitis, dispepsija, heiloza, glositis, gastroezofagealni refluks, bolezen danke, bolezen prebavil, zaprtje, mehko blato, zobobol, zobna bolezen, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih |
| Občasni: | gingivitis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| Pogosti: | motnje delovanja jeter |
| Občasni: | hepatomegalija |
| Bolezni kože in podkožja | |
| Zelo pogosti: | alopecija, izpuščaj |
| Pogosti: | pruritus, preobčutljivostna reakcija za svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, hiperhidroza, akne, kožne bolezni, bolezen nohtov, obarvanje kože, suha koža, eritem, podplutbe |
| Občasni: | motnje pigmentacije, atopijski dermatitis, luščenje kože |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| Zelo pogosti: | artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine |
| Občasni: | bolečine v udih, bolečine v križu, mišični krči |
| Bolezni sečil | |
| Pogosti: | enureza, motnje uriniranja, inkontinenca seča, proteinurija |
| Motnje reprodukcije in dojk | |
| Pogosti: | ženske: amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, bolezen nožnice; moški: bolečine v testisih |
| Občasni: | ženske: dismenoreja |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| Zelo pogosti: | utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, splošno slabo počutje, razdražljivost |
| Pogosti: | bolečine v prsih, edem, bolečine, občutek mraza |
| Občasni: | neugodje v prsih, obrazna bolečina |
| Preiskave | |
| Zelo pogosti: | zmanjšana hitrost rasti (zmanjšana telesna višina oziroma telesna masa glede na starost) |
| Pogosti: | zvečana količina ščitnico stimulirajočega hormona v krvi, zvečana količina tiroglobulina |
| Občasni: | pozitivna protitelesa anti-TSH |

| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | |
|---|-----------------|
| Pogosti: | laceracije kože |
| Občasni: | zmedenost |

V kliničnem preskušanju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage ali zmerne. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina je lahko potrebno bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitvev terapije (glejte poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnila na začetne vrednosti že v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b so poročali o prevelikem odmerku 10 g ribavirina (50 x 200 mg kapsul) in 39 mio i.e. interferona alfa-2b (13 subkutanih injekcij po 3 mio i.e. vsaka), ki ga je v enem dnevu vzel bolnik v poskusu samomora. Bolnika so opazovali dva dni na urgentnem oddelku in v tem času niso ugotovili nobene neželene reakcije zaradi prevelikega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB04

Mehanizem delovanja

Ribavirin je sintetični nukleozidni analog, ki je pokazal aktivnost proti nekaterim RNA in DNA virusom *in vitro*. Mehanizem delovanja, preko katerega ribavirin v kombinaciji z drugimi zdravili deluje proti HCV, ni znan. Peroralne pripravke ribavirina v monoterapiji so proučevali v več kliničnih preskušanjih kot možnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C. Izsledki teh raziskav so pokazali, da monoterapija z ribavirinom ni imela nobenega učinka na uničenje virusa hepatitisa (serumska RNA-HCV) ali na izboljšanje jetrnega histološkega izvida po 6. do 12. mesecih terapije in nadaljnjih 6. mesecih spremljanja bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporabo ribavirina v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b so ovrednotili v številnih kliničnih preskušanjih. V ta klinična preskušanja so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivnim izvidom testa polimerazne verižne reakcije (PCR) na HCV-RNA (> 30 i.e./ml), izvid jetrne biopsije pa je bil v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih vzrokov za kronični hepatitis, poleg tega pa so imeli bolniki tudi nenormalne serumske vrednosti ALT.

Predhodno nezdravljeni bolniki

V treh preskušanjih so raziskovali uporabo interferona pri predhodno nezdravljenih bolnikih in sicer z ribavirinom + interferonom alfa-2b (C95-132 in I95-143) in v eni z ribavirinom + peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). V vseh primerih je zdravljenje trajalo eno leto z nadaljnjim šestmesečnim spremljanjem bolnikov. Trajni odziv na koncu spremljanja bolnikov je bil bistveno večji (41 % proti

16 %, $p < 0,001$) zaradi dodatka ribavirina interferonu alfa-2b.

V kliničnih preskušanjih C95-132 in I95-143 se je kombinirana terapija z ribavirinom in interferonom alfa-2b izkazala za statistično značilno bolj učinkovito od monoterapije z interferonom alfa-2b (podvojen trajni odziv). Kombinirana terapija je tudi zmanjšala odstotek ponovitev bolezni. To je veljalo za vse HCV genotipe.

V kliničnem preskušanju C/I98-580 je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov leto dni prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/teden) (n = 511).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/teden en mesec, temu je sledilo 11 mesecev 0,5 mikrogramov/kg/teden) (n = 514).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na teden) (n = 505).

V tem preskušanju je bila kombinacija ribavirina in peginterferona alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/ teden) bistveno bolj učinkovita od kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b, še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1. Trajni virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in začetna vrednost virusne obremenitve sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na odziv. Vendar pa je bil odziv v tem preskušanju odvisen tudi od odmerka ribavirina, ki so ga dajali v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b. Pri bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg ribavirina (800 mg odmerek pri tipičnem bolniku s telesno maso 75 kg), je bil delež odziva bistveno višji kot pri tistih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg ribavirina, ne glede na genotip ali virusno obremenitev (**preglednica 7**), delež odziva pri tistih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg zdravila ribavirina, pa je bil še višji.

Preglednica 7 Trajni virološki odziv pri uporabi ribavirin + peginterferon alfa-2b (glede na odmerek ribavirina [mg/kg], genotip in virusno obremenitev)

| HCV genotip | odmerek ribavirina (mg/kg) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
|-----------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Vsi genotipi | vsi | 54 % | 47 % | 47 % |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| Genotip 1 | vsi | 42 % | 34 % | 33 % |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml | vsi | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Genotip 1 > 600.000 i.e./ml | vsi | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| Genotip 2/3 | vsi | 82 % | 80 % | 79 % |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

P1,5/R ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg)

P0,5/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 to 0,5 mikrograma/kg)

I/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 mio)

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljeni dve preskušnji. V **preglednici 8** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje pri obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno

nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden), ali pa v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na teden) v času 48 tednov, s 6 mesečnim spremljanjem. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in peginterferon alfa-2b (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) ali pa ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in interferon alfa-2b (3 mio. i.e. trikrat na teden). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - te so zdravili 24 tednov in jih spremljali 6 mesecev.

Preglednica 8 Stalni virološki odziv glede na genotip po jemanju ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV

| | Študija 1 ¹ | | | Študija 2 ² | | |
|--------------|--|---|-------------------------|---|---|-------------------------|
| | ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg /kg/ teden) | ribavirin (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio i.e., TNT) | p vrednost ^a | ribavirin (800-1.200 mg/dan) d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/teden) | ribavirin (800-1.200 mg/dan) d + interferon alfa-2b (3 mio i.e., TNT) | p vrednost ^b |
| Vsi | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotip 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0,007 |
| Genotip 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0,88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

mio i.e.= milijonov mednarodnih enot; TNT = trikrat na teden

a: vrednost p pri Cochran-Mantel Haenszelovem testu hi-kvadrat

b: vrednost p pri testu hi-kvadrat

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg peginterferona alfa-2b na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg peginterferona alfa-2b na teden.

d: odmerek ribavirina je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1000 mg za bolnike s telesno maso od 60 do 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg.

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L in sod. AIDS 2004; 18(13): F27-36.

Histološki odziv na zdravljenje

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. Ta upad je bil statistično značilen pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku) in stabilen (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva aktivnost bolezni, se je pri približno eni tretjini bolnikov s trajnim odzivom pokazalo izboljšanje, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. Glede fibroze v tej študiji niso opažali izboljšanja, steatoza pa je bila bistveno izboljšana pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo bolezni z ribavirinom in interferonom alfa-2b v kombinirani terapiji

V dveh preskušanjih so raziskovali uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b pri bolnikih s

ponovitvijo bolezni (C95-144 in I95-145); 345 bolnikov s kroničnim hepatitisom, pri katerih se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z interferonom, so zdravili šest mesecev, in jih nato spremljali še šest mesecev. Pri kombinirani terapiji z ribavirinom in interferonom alfa-2b je bil trajen virološki odziv kar desetkrat večji kot pri monoterapiji z interferonom alfa-2b (49 % proti 5 %, $p < 0,0001$). Ta koristen učinek se je ohranjal ne glede na standardne napovedne dejavnike odziva na interferon alfa-2b, kot so virusno breme, HCV genotip in histološka stopnja bolezni.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti – odrasli

V dve veliki, dolgoročni študiji spremljanja bolnikov po zdravljenju v prejšnjih študijah so vključili skupaj 1.071 bolnikov po končanem zdravljenju z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) ter 567 bolnikov po končanem zdravljenju s pegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina). Namen teh študij je bil oceniti dolžino trajnega virološkega odziva (SVR-sustained virologic response) in tudi vpliv nadaljnega negativnega izvida testov na prisotnost virusa na klinični izid bolezni. Pri 462 bolnikih oziroma pri 327 bolnikih je bilo opravljeno najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje. Bolezen se je ponovila pri dvanajstih od 492 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz prve skupine in le pri 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz druge skupine, ki so bili vključeni v študijo.

Kaplan-Meierjeva ocena nadaljnega neprekinjenega trajnega odziva v času 5 let je znašala 97 % (95 % IZ: 95-99 %) pri bolnikih, ki so prejeli nepegiliran interferon alfa-2b (z ali brez ribavirina), oziroma 99 % (95 % IZ: 98-100 %) pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b (z ali brez ribavirina).

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe s HCV z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim, z ali brez ribavirina) vodi do dolgoročne odstranitve virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično "ozdravitev" kronične okužbe z virusom hepatitisa C. Vendar pri bolnikih s cirozo jeter to izključuje pojavljanja različnih težav z jetri (vključno s karcinomom jeter).

Pediatrični populacija

Klinična učinkovitost in varnost

Ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let in s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami serumske RNA-HCV (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so ribavirin prejeli v odmerku 15 mg/kg na dan skupaj z interferonom alfa-2b v odmerku 3 mio i.e./m² trikrat na teden v času enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % kavkazijcev, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤12 let.

Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih študijah je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih študijah pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **preglednici 9**.

| Preglednica 9 Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih | |
|---|---|
| | ribavirin 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 mio i.e./m² 3-krat na teden |
| Skupni odziv ^a (n=118) | 54 (46 %)* |

| | |
|----------------------|------------|
| Genotip 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Genotip 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

* Število (%) bolnikov

a. Opredeljeno kot vrednost serumske RNA-HCV pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila

Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Petletna dolgoročna opazovalna spremljevalna študija je zajela 94 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v multicentričnem preskušanju. Triinšestdeset od teh bolnikov je imelo trajen odziv. Namen študije je bilo letno ocenjevanje trajanja trajnega virološkega odziva in ugotavljanje vpliva nadaljnje virološke negativnosti na klinične izide pri bolnikih, ki so imeli trajni odziv 24 tednov po 24- ali 48-tedenskem zdravljenju s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Na koncu 5-letnega obdobja je študijo dokončalo 85 % (80/94) vseh vključenih preiskovancev in 86 % (54/63) tistih s trajnim odzivom. Med 5-letnim spremljanjem ni bilo ponovitve pri nobenem pediatričnem preiskovancu s SVR.

Ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v dveh prej omenjenih multicentričnih preskušanjih. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preiskovancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene ohranjanja trajnega virološkega odziva in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida o navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen enem se je ohranil trajni virološki odziv med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v času 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in zdravilom Ribavirin Teva vodi do dolgoročne odstranitve virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično »ozdravitev« kronične okužbe s HCV. Vendar pri bolnikih s cirozo jeter to ne izključuje pojavljanja različnih težav z jetri, vključno s karcinomom jeter.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ribavirin se hitro absorbira po zaužitju enkratnega odmerka (srednji T_{max} = 1,5 ure), čemur sledita hitra faza porazdelitve in faza podaljšanega izločanja (razpolovna doba absorpcije, porazdelitve in izločanja po enkratnem odmerku je 0,05; 3,73 in 79 ur). Absorpcija zdravila je obsežna. Približno 10 % radioaktivno označenega odmerka se izloči z blatom, vendar je absolutna biološka uporabnost zdravila približno 45 % do 65 %, verjetno zaradi presnove pri prvem prehodu skozi jetra. Po enkratnih odmerkih od 200 do 1.200 mg ribavirina je odvisnost AUC_{0-t} od odmerka linearna. Volumen porazdelitve je približno 5.000 l. Ribavirin se ne veže na plazemske beljakovine.

Porazdelitev

Prehajanje ribavirina v neplazemske prostore so najobsežneje proučevali na eritrocitih in ugotovili, da poteka predvsem preko ekvilibracijskega nukleozidnega prenašalca tipa es. Ta vrsta prenašalca je prisotna na skoraj vseh vrstah celic in je morda odgovorna za velik porazdelitveni volumen ribavirina. Razmerje koncentracij ribavirina v polni krvi proti plazmi je približno 60 proti 1; prebitek ribavirina v polni krvi pa je v obliki ribavirinskih nukleotidov, sekvestriranih v eritrocitih.

Biotransformacija

Ribavirin ima dve presnovni poti: 1) reverzibilno fosforilacijsko pot ter; 2) razgradno pot, ki obsega deribozilacijo in amidno hidrolizo in tvori triazolski karboksikislinski presnovek. Tako ribavirin kot njegovi triazolski karboksamidni in triazolski karboksikislinski presnovki se izločajo tudi skozi ledvice.

Pokazalo se je, da ima ribavirin veliko inter- in intra-individualno variabilnost farmakokinetičnih parametrov po enkratnem peroralnem odmerku (variabilnost pri posamezniku je bila približno 30 % tako za AUC kot za C_{max}). To je lahko posledica obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in porazdelitve v krvnem prostoru in izven njega.

Izločanje

Po večkratnem odmerjanju se ribavirin obsežno kopiči v plazmi, s šestkratnim razmerjem med vrednostima $AUC_{12\text{ ur}}$ za večkratno in za enkratno odmerjanje. Po peroralnem odmerjanju ribavirina 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno štirih tednih; srednja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 2.200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je bila razpolovna doba približno 298 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja zdravila iz neplazemskih prostorov.

Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljanim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

Učinek hrane

Biološka uporabnost enkratnega peroralnega odmerka ribavirina se je povečala ob sočasnem zaužitju zdravila z zelo mastnim obrokom (tako AUC_{if} kot C_{max} sta se povečala za 70 %). Možno je, da je bila povečana biološka uporabnost v tej študiji posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Klinični pomen izsledkov te študije z enkratnim odmerkom ni znan. V ključnem preskušanju klinične učinkovitosti so bolnikom naročili, naj za doseganje kar največje plazemske koncentracije ribavirina zdravilo jemljejo sočasno s hrano.

Delovanje ledvic

Glede na objavljene podatke je bila farmakokinetika ribavirina po enkratnem odmerku pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic spremenjena (povečanje AUC_{if} in C_{max}) v primerjavi s kontrolno skupino (očistek kreatinina > 90 ml/minuto). Povprečna AUC_{if} je bila pri osebah z očistkom kreatinina med 10 in 30 ml/min trikrat večja kot pri kontrolnih preiskovancih. Pri osebah z očistkom kreatinina med 30 in 50 ml/min je bila AUC_{if} dvakrat večja kot pri kontrolnih preiskovancih. Kot kaže, je to posledica zmanjšanja navideznega očistka ribavirina pri tovrstnih bolnikih. Hemodializa praktično ne spremeni koncentracije ribavirina.

Delovanje jeter

Pri bolnikih z blagimi, zmernimi ali hudimi motnjami delovanja jeter (A, B ali C po Child–Pughu) je farmakokinetika enkratnih odmerkov ribavirina podobna kot pri normalnih preiskovancih iz kontrolne skupine.

Starejši bolniki (≥ 65 let starosti)

Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri starostnikih niso opravljali, vendar v populacijski farmakokinetični študiji starost ni bila ključni dejavnik kinetike ribavirina – odločilni dejavnik je delovanje ledvic.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z uporabo redko vzorčenih serumskih koncentracij iz štirih kontroliranih kliničnih preskušanj. Razviti model očistka je pokazal, da so glavne sospremenljivke telesna masa, spol, starost in serumski kreatinin. Pri moških je bil očistek približno 20 % večji kot pri ženskah. Očistek se je povečeval kot funkcija telesne mase in je upadal po 40. letu.

Kaže, da so učinki teh sopspremljivk na očistek ribavirina omejenega kliničnega pomena zaradi precejšnje rezidualne variabilnosti, ki je ta model ni upošteval.

Pediatrična populacija

Ribavirin v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju kapsul ribavirina in interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v **preglednici 10**. Farmakokinetika ribavirina in interferona alfa-2b (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| Preglednica 10. Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju interferona alfa-2b in ribavirina pediatričnim bolnikom s kroničnim hepatitisom C | | |
|---|---|--|
| Parameter | Ribavirin 15 mg/kg/dan v obliki 2 deljenih odmerkov (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 mio i.e./m ² 3-krat na teden (n = 54) |
| T _{max} (hr) | 1,9 (83) | 5.9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3.275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29.774 (26) | 622 (48) |
| Navidezni očistek l/hr/kg | 0,27 (27) | ni bil določen |

*AUC₁₂ (ng.h/ml) za ribavirin; AUC₀₋₂₄ (i.e. x h/ml) za interferon alfa-2b

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ribavirin

Ribavirin je bil pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene študije, embriotoksičen, teratogen ali oboje v odmerkih, precej manjših od priporočenega odmerka za človeka. Beležili so malformacije lobanje, ustnega neba, oči, čeljusti, udov, okostja in prebavil. Pojavnost in jakost teratogenih učinkov sta se povečevali z večanjem odmerka. Preživetje plodov in potomcev je bilo zmanjšano.

V študiji toksičnosti zdravila na podganjih mladičih so pri mladičih, ki so jim od 7. do 63. dne po rojstvu dajali odmerke 10, 25 in 50 mg/kg ribavirina, so ugotovili od odmerka odvisno splošno zmanjšanje rasti, ki se je kasneje pokazalo kot rahlo zmanjšanje telesne mase, razdalje od temena do trtice in dolžine kosti. Ob koncu obdobja okrevanja so bile spremembe na tibialni in femoralni kosti minimalne, čeprav so bile na splošno statistično pomembne v primerjavi s kontrolno skupino samcev pri vseh velikostih odmerka ter pri samicah, ki so prejemale dva največja odmerka v primerjavi s kontrolno skupino. Pri tem niso opazili nikakršnih histopatoloških učinkov na kosti. Poleg tega niso opazili nobenih učinkov ribavirina na razvoj živčevja ali reprodukcijskih organov ter na vedenje živali. Plazemske koncentracije, dosežene pri podganjih mladičih, so bile pod plazemskimi koncentracijami pri ljudeh po prejemu terapevtskega odmerka.

V študijah na živalih je ribavirin toksičen predvsem za eritrocite. Anemija se pojavi kmalu po začetku prejetja zdravila, vendar je hitro reverzibilna po koncu zdravljenja.

V 3- in 6-mesečni študiji na miših za proučevanje učinkov ribavirina na testise in spermo so se anomalije sperme, pojavile pri odmerku 15 mg/kg in več. Ti odmerki povzročijo pri živalih sistemsko izpostavljenost, ki je bistveno manjša kot pri človeku pri uporabi terapevtskih odmerkov. Po koncu zdravljenja je prišlo v enem do dveh ciklih spermatogeneze do praktično popolnega izginotja znakov testikularne toksičnosti ribavirina (glejte poglavje 4.6).

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekaj genotoksičnega delovanja. Ribavirin se je izkazal za aktivnega v transformacijskem testu na celicah Balb/3T3 *in vitro*. Njegovo genotoksično delovanje so beležili tudi v testu na celicah mišjega limfoma, in pri odmerkih 20–200 mg/kg v testu na

mišjih mikronukleusih. Dominantni poskus letalnosti pri podganah je bil negativen, kar pomeni, da se morebitne mutacije pri podganah niso prenašale prek moških gamet.

Konvencionalne študije kancerogenosti pri glodavcih z majhnimi izpostavljenostmi v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku v terapevtskih pogojih (faktor 0,1 pri podganah in 1 pri miših) niso pokazale nobene tumorogenosti ribavirina. Poleg tega v 26-tedenski študiji kancerogenosti z uporabo heterozigotnega mišjega modela p53 (+/-) ribavirin ni povzročil nastanka tumorjev pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, 300 mg/kg (faktor plazemske izpostavljenosti približno 2,5-večji od izpostavljenosti pri človeku). Te študije kažejo, da je kancerogenost ribavirina za človeka malo verjetna.

Ribavirin + interferon

Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ni povzročil nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani v zvezi s samostojno uporabo obeh učinkovin. Glavna z zdravljenjem povezana sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri samostojni uporabi vsake od obeh učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

kalcijev hidrogenfosfat
premrežen natrijev karmelozat
povidon
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
želatina

Napis na kapsuli

šelak
titanov dioksid (E171)
indigotin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule zdravila Ribavirin Teva so pakirane v pretisne omote iz polivinilklorida (PVC)/polietilena (PE)/polivinilidenklorida (PVdC) – pakiranja v aluminijasti pretisni omot.

Pakiranje po 84, 112, 140 in 168 kapsul.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 31. marec 2009.
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 16. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropskega agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla 84, 112, 140, 168 trdih kapsul

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin Teva 200 mg trde kapsule
ribavirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 200 mg ribavirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 trdih kapsul
112 trdih kapsul
140 trdih kapsul
168 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ribavirin Teva 200 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Primarna ovojnina (pretisni omot)

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin Teva 200 mg trde kapsule
ribavirin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ribavirin Teva 200 mg trde kapsule ribavirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ribavirin Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ribavirin Teva
3. Kako jemati zdravilo Ribavirin Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ribavirin Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ribavirin Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ribavirin Teva vsebuje zdravilno učinkovino ribavirin. To zdravilo ustavi razmnoževanje številnih vrst virusov, vključno z virusom hepatitisa C. Tega zdravila ne smete uporabljati brez interferona alfa-2b, torej zdravila Ribavirin Teva ne smete uporabljati samega.

Predhodno nezdravljeni bolniki:

Zdravilo Ribavirin Teva je namenjeno uporabi z interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok starih 3 leta in več, ki imajo kronični hepatitis C (HCV). Za pediatrične bolnike (otroke in mladostnike), ki tehtajo manj kot 47 kg je na voljo peroralna raztopina.

Predhodno zdravljeni odrasli bolniki:

Kombinacija zdravila Ribavirin Teva z interferonom alfa-2b se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno že odzvali na monoterapijo z enim od interferonov alfa samim, a se jim je bolezen ponovila.

Ni podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe ribavirina s peginterferonom ali z ostalimi oblikami interferonov (t.j., ne alfa-2b).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ribavirin Teva

Ne jemljite zdravila Ribavirin Teva

Ne jemljite zdravila Ribavirin Teva, če se katero od navedenega nanaša na vas ali otroka za katerega skrbite.

Če ste negotovi, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**, preden začnete jemati zdravilo Ribavirin Teva.

- če ste **alergični** na ribavirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno poglavju 6),
- če ste **noseči** ali **načrtujete nosečnost** (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje"),
- če **dojite**,
- če ste imeli resne težave s **srcem** v zadnjih 6 mesecih,

- če imate katero od **krvnih bolezní**, kot, so anemija (premajhno število krvnih celic), talasemija ali anemija srpastih celic,

Opozorilo: Preberite tudi poglavje “Ne jemljite” v navodilih za druga zdravila, uporabljena v kombinaciji s tem zdravilom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom in (peg)interferonom alfa je povezano z več resnimi neželenimi učinki. Med njimi so:

- Psihiatrični učinki in učinki na osrednje živčevje (na primer depresija, samomorilne misli, poskus samomora in agresivno vedenje itd.). Poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oziroma se vaše obnašanje spremeni. Po potrebi prosite družinskega člana ali bližnjega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe vedenja.
- Hude očesne bolezni.
- Zobne in obzobne bolezni: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ribavirin Teva v kombinaciji s (peg)interferonom alfa-2b, so poročali o boleznih zob in dlesni. Temeljito si morate očistiti zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Poleg tega lahko nekateri bolniki tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si morate potem temeljito sprati usta.
- Nezmožnost doseganja popolne odrasle višine pri nekaterih otrocih in mladostnikih.
- Zvišanje hormonov povezanih s ščitnico (TSH) pri otrocih in mladostnikih.

Pediatrična populacija

Če skrbite za otroka in se zdravnik odloči, da kombiniranega zdravljenja s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ne bo odložil do odrasle dobe, morate vedeti, da to kombinirano zdravljenje povzroči zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen (neodpravljljiv).

Poleg tega so se pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Ribavirin Teva, pojavili naslednji učinki:
Hemoliza: Zdravilo Ribavirin Teva lahko povzroči razgradnjo rdečih krvnih celic in posledično anemijo, kar lahko poslabša delovanje srca ali poslabša simptome bolezni srca.

Pancitopenija: Zdravilo Ribavirin Teva lahko v kombinaciji s peginterferonom povzroči zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov) in rdečih ter belih krvnih celic.

S standardnimi preiskavami krvi vam bodo preverjali kri, ledvice in delovanje jeter.

- Redno boste opravljali krvne preiskave, da bo zdravnik ugotovil, ali zdravljenje pri vas deluje.
- Glede na izvide teh preiskav bo zdravnik lahko spremenil/prilagodil število trdih kapsul, ki jih vi ali otrok, za katerega skrbite, jemljete, in vam predpisal drugo velikost pakiranja tega zdravila in/ali spremenil dolžino zdravljenja.
- Če imate hude težave z ledvicami ali jetri oziroma če se tovrstne težave pojavijo, bo zdravljenje ustavljeno.

Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (kot so težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), **nemudoma** poiščite zdravniško pomoč.

Zdravniku povejte, če ste vi ali otrok za katerega skrbite:

- ženska v **rodni dobi** (glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”),
- **moški** in je vaša partnerica v rodni dobi (glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”),
- imeli težave s **srcem** v preteklosti ali imate bolezen srca,
- imate poleg okužbe s hepatitisom C še kakšno drugo težavo z **jetri**,
- imate težave z **ledvicami**,
- imate virus humane imunské pomanjkljivosti (**HIV**) oziroma imate ali ste kdaj imeli kakšne druge težave z imunskim sistemom.

Glejte navodilo za uporabo (peg)interferona alfa za podrobnejše informacije o teh varnostnih vprašanjih.

Opozorilo: Prebrati je potrebno tudi poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi« v navodilu za uporabo za druga zdravila, uporabljena v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Če otrok tehta manj kot 47 kg ali ne more požirati kapsul, je treba uporabiti peroralno raztopino ribavirina.

Druga zdravila in zdravilo Ribavirin Teva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok, za katerega skrbite:

- jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:
- azatioprin je zdravilo, ki zavira delovanje vašega imunskega sistema; njegova uporaba v kombinaciji z ribavirinom lahko poveča tveganje za nastanek hudih krvnih bolezni.
- zdravila proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) - *[nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI) in/ali kombinirano protiretrovirusno terapijo (cART)]*:
 - jemljete tega zdravilo v kombinaciji z interferonom alfa in zdravilom proti virusu HIV lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, odpovedi jeter in razvoja krvnih nepravilnosti (zmanjšanje števila rdečih krvničk, ki prenašajo kisik po telesu, določenih belih krvničk, ki služijo za boj proti okužbam, in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti).
 - jemljete zdravili z **zidovudinom** ali **stavudinom**. Ni znano, ali lahko to zdravilo spremeni delovanje teh zdravil. Zato boste redno opravljali krvne preiskave, da se prepričamo, da se okužba z virusom HIV ne slabša. Če se poslabša, se bo vaš zdravnik odločil, ali je pri vas potrebna sprememba zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva ali ne. Pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano terapijo **interferonov alfa in ribavirina** sočasno z **zidovudinom**, se lahko poveča verjetnost za razvoj anemije (majhno število rdečih krvnih celic). Zato sočasno dajanje zidovudina in ribavirina v kombinirani terapiji z alfa interferoni ni priporočljivo.
 - zaradi možnosti pojava laktacidoze (nastanek mlečne kisline v telesu) in pankreatitisa, uporaba **ribavirina z didanozinom** ni priporočljiva, uporabi **ribavirina in stavudina** pa se je treba izogibati.
 - sočasno okuženi bolniki z napredovalo boleznijo jeter, ki prejemajo terapijo cART, imajo lahko povečano tveganje za poslabšanje delovanja jeter. Dodatno zdravljenje s samimi alfa interferoni ali v kombinaciji z ribavirinom lahko namreč poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

Opozorilo: Prosimo, preberite tudi poglavje "Druga zdravila" v navodilih za druga zdravila, uporabljena v kombinaciji z ribavirinom, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem s tem zdravilom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, ne smete jemati tega zdravila. To zdravilo je lahko zelo škodljivo za nerojenega otroka (embrio).

Tako bolnice kot bolniki morajo biti **posebno previdni** pri spolnih odnosih, če obstaja kakršnakoli možnost za zanositev:

• Dekle ali ženska v rodni dobi:

Test nosečnosti mora biti pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. O tem se pogovorite s svojim zdravnikom.

• Moški:

Ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez **uporabe kondoma**. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske.

Če vaša partnerka sicer trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti test nosečnosti vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. Vi ali vaša partnerka morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja tega zdravila in še 7 mesecev po zaključku

zdravljenja. O tem se pogovorite s svojim zdravnikom (glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Ribavirin Teva”).

Če **dojite**, ne smete jemati tega zdravila. Pred začetkom jemanja tega zdravila morate prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji, medtem ko druga zdravila, uporabljena v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva, lahko vplivajo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji, če občutite utrujenost, zaspanost ali zmedenost.

3. Kako jemati zdravilo Ribavirin Teva

Splošne informacije o jemanju tega zdravila:

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prekoračite predpisanega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Odmerek tega zdravila, ki vam ga je odmeril zdravnik, je določen na podlagi vaše telesne mase ali telesne mase otroka, za katerega skrbite.

Odrasli

Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja z zdravilom Ribavirin Teva sta odvisna od bolnikove telesne mase in zdravil, uporabljenih v kombinaciji.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Odmerjanje pri otrocih, starejših od 3 let, in mladostnikih je odvisno od posameznikove telesne mase in zdravil, uporabljenih v kombinaciji. Priporočeni odmerek zdravila Ribavirin Teva v kombinaciji z interferonom alfa-2b je prikazan v spodnji preglednici.

| Odmerek zdravila Ribavirin Teva na podlagi telesne mase pri otrocih, starejših od 3 let, in mladostnikih, če je zdravilo uporabljeno v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b | | |
|---|---|---------------------------------------|
| Če otrok/mladostnik tehta (kg) | Običajni dnevni odmerek zdravila Ribavirin Teva | Število 200 mg kapsul |
| 47 - 49 | 600 mg | 1 kapsula zjutraj in 2 kapsuli zvečer |
| 50 - 65 | 800 mg | 2 kapsuli zjutraj in 2 kapsuli zvečer |
| > 65 | Glejte odmerek za odrasle | |

Predpisani odmerek zaužijte z vodo, med jedjo. Trdih kapsul ne smete žvečiti. Za otroke in mladostnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, je na voljo peroralna raztopina zdravila z ribavirinom.

Opozorilo: To zdravilo se uporablja samo v z drugimi zdravili za zdravljenje virusne okužbe s hepatitisom C. Za popolnejše informacije morate prebrati tudi poglavje “Kako uporabljati zdravilo” v navodilih za uporabo za druga zdravila, uporabljena v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ribavirin Teva, kot bi smeli

Čimprej obvestite svoje zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ribavirin Teva

Vzemite/dajte pozabljeni odmerek čim prej še v istem dnevu. Če je minil že ves dan, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Preberite poglavje "Možni neželeni učinki" v navodilu za uporabo za druga zdravila, uporabljena v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Teva.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo v kombinaciji z drugimi zdravili neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Čeprav ni nujno, da se bodo pri vas pojavili vsi ti neželeni učinki, če pa se, boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi zdravili:

- bolečine v prsih ali trdovraten kašelj; spremembe srčnega utripa; omedlevica;
- zmedenost, depresivnost; samomorilne misli ali agresivno vedenje, poskus samomora; misli kako ogroziti življenje drugih;
- občutek odrevenelosti ali mravljincev;
- težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo;
- hude bolečine v želodcu; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu; bolečine v spodnjem delu hrbta ali ob strani;
- hude krvavitve iz nosu;
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi nekaj tednov po začetku zdravljenja;
- težave z vidom ali sluhom;
- hud kožni izpuščaj ali pordelost.

Pri uporabi kombinacije zdravila Ribavirin Teva in zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, **pri odraslih** so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosto prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (kar lahko povzroči utrujenost, kratko sapo in omotico); zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk (zaradi katerega boste lahko bolj občutljivi za različne okužbe),
- težave s koncentracijo, občutek tesnobe ali živčnosti, nihanje razpoloženja, občutek depresivnosti ali razdražljivosti, občutek utrujenosti, težave z usnavanjem ali zbujanje,
- kašelj, suha usta, faringitis (vnetje žrela),
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, slabost, mrzlica s tresenjem, virusna okužba, bruhanje, občutek šibkosti,
- izguba apetita, izguba telesne mase, bolečine v želodcu,
- suha koža, draženje, izpadanje las/dlak, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaj.

Pogosto prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvničk, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah; zmanjšanje števila določenih belih krvničk, ki jim pravimo limfociti in skrbijo za boj proti okužbam; zmanjšanje delovanja žleze ščitnice (zaradi katerega se boste lahko počutili utrujeno in depresivno ter se bo povečala vaša nagnjenost k prehladam in drugim simptomom); previsoka koncentracija sladkorja ali sečne kisline (kot pri protinu) v krvi, nizka koncentracija kalcija v krvi, huda anemija,
- glivične ali bakterijske okužbe, jok, vznemirjenost, izguba spomina, slabšanje spomina, živčnost, nenormalno vedenje, agresivno vedenje, jeza, občutek zmedenosti, pomanjkanje zanimanja za karkoli, duševne motnje, spreminjanje razpoloženja, neobičajne sanje, želja po samopoškodovanju, občutek zaspanosti, težave s spanjem, pomanjkanje zanimanja za spolnost ali nezmožnost imeti spolne odnose, vrtoglavica (občutek vrtenja),

- zamegljen vid ali motnje vida, draženje ali bolečine v očesu ali okužba očesa, suhe ali zasoljene oči, spremembe sluha ali glasu, zvonjenje v ušesih, ušesne okužbe, ušesne bolečine, herpesni izpuščaji (herpes simpleks), spremembe okusa, izguba okusa, krvavitve iz dlesni ali ranice v ustih, vročičen jezik, vnetje jezika, vnetje dlesni, težave z zobmi, migrena, okužbe dihal, sinusitis, krvavitve iz nosu, neproduktiven kašelj, hitro ali težko dihanje, zamašen nos ali izcedek iz nosu, žeja, okvara zob,
- šum na srcu (nenormalni srčni toni), bolečine ali nelagodje v prsih, občutek šibkosti, slabo počutje, vročinski oblivi, povečano potenje, netoleranca za toploto in prekomerno potenje, nizek ali visok krvni tlak, palpitacije (razbijanje srca), hitro bitje srca,
- napihnjenost, zaprtje, slaba prebava, napenjanje v črevesju (plini), povečan apetit, razdraženo debelo črevo, draženje prostate, zlatenica (porumenelost kože), vodeno blato, bolečina na desni strani telesa okoli reber, povečana jetra, želodčne težave, pogosta potreba po odvajanju seča in odvajanje večje količine seča kot običajno, okužbe sečil, nenormalen seč,
- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, boleče menstruacije, motnje jajčnikov ali nožnice, bolečine v dojkah, težave z erekcijo
- nenormalna tekstura las, akne, artritis, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), izpuščaj, povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, motnje nohtov, mišični spazem, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bolečine v udih, bolečine v sklepih, tresenje rok, psoriaza, zabuhle ali otekline roke in gležnji, probčutljivost, občutljivost kože na sončno svetlobo, izpuščaj s pridvignjenimi pikčastimi lisami po koži, pordelost kože ali kožne bolezni, otekel obraz, otekline žleze (otekline bezgavke), napete mišice, tumor (nedoločen), negotovost med hojo, motnje ravnovesja vode

Občasno prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- slišati ali videti neobstoječe podobe,
- srčni napad, napad panike,
- preobčutljivostna reakcija na zdravila,
- vnetje trebušne slinavke, bolečine v kosteh, sladkorna bolezen,
- mišična šibkost.

Redko prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- epileptični napadi (krči),
- pljučnica,
- revmatoidni artritis, težave z ledvicami,
- črno ali krvavo blato, huda bolečina v trebuhu,
- sarkoidoza (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišana telesna temperatura, izguba telesne mase, bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekline bezgavke),
- vaskulitis.

Zelo redko prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- samomor,
- možganska kap (možganskožilni dogodki).

Neznani neželeni učinki (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- misli kako ogroziti življenje drugih,
- manija (pretirano in nerazumno navdušenje),
- perikarditis (vnetje srčne zaklopke), perikardno iztekanje [tekočina se nabira med perikardom (srčno zaklopko) in srcem],
- sprememba barve jezika.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pri uporabi ribavirina in interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosto prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (kar lahko povzroči utrujenost, kratko sapo in omotico); zmanjšanje števila nevtrofilcev (zaradi katerega boste lahko bolj občutljivi za različne okužbe),
- zmanjšanje delovanja žleze ščitnice (zaradi katerega se boste lahko počutili utrujeno in depresivno ter se bo povečala vaša nagnjenost h prehladom in drugim simptomom),
- občutek depresivnosti ali razdražljivosti, občutek slabosti v želodcu, slabo počutje, nihanje razpoloženja, občutek utrujenosti, težave z usnavanjem ali zbujanje, virusna okužba, občutek šibkosti,
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, izguba teka ali povečanje teka, izguba telesne mase, zmanjšana hitrost rasti (tako kar zadeva rast v višino kot pridobivanje telesne mase), bolečina na desni strani reber, faringitis (vnetje žrela), mrzlica s tresenjem, želodčne bolečine, bruhanje,
- suha koža, izpadanje las, draženje, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaji.

Pogosto prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvničk, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti (kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah),
- previsoka koncentracija trigliceridov v krvi, previsoka koncentracija sečne kisline v krvi (kot pri protinu), povečano delovanje žleze ščitnice (ki lahko povzroči živčnost, neprenašanje vročine in prekomerno potenje, izguba telesne mase, razbijanje srca in tresenje),
- vznemirjenost, jeza, agresivno vedenje, vedenjske motnje, težave s koncentracijo, čustvena nestabilnost, omedlevica, občutek tesnobe ali živčnosti, občutek mraza, občutek zmedenosti, občutek nemira, občutek zaspanosti, pomanjkanje zanimanja za karkoli ali zmanjšana pozornost, spremembe razpoloženja, bolečine, slaba kakovost spanja, hoja v spanju, poskus samomora, težave s spanjem, neobičajne sanje, želja po samopoškodovanju,
- bakterijske okužbe, prehlad, glivične okužbe, motnje vida, suhe ali solzne oči, ušesne okužbe, očne iritacije ali bolečine ali okužbe, spremembe okusa, spremembe glasu, herpesni izpuščaji, kašelj, vnetje dlesni, krvavitve iz nosu, draženje nosne sluznice, bolečine v ustih, faringitis (vnetje žrela), hitro dihanje, okužbe dihal, luskavost ustnic in razjede v ustnih koticah, kratka sapa, sinusitis, kihanje, ranice v ustih, vnetje in bolečnost jezika, zamašen nos ali izcedek iz nosu, bolečine v žrelu, zobobol, zobni absces, motnje zob, vrtoglavica (občutek vrtenja), šibkost,
- bolečine v prsih, vročinski oblivi, palpitacije (razbijanje srca), hiter srčni utrip,
- motnje delovanja jeter,
- reflux želodčne kisline, bolečine v hrbtu, močenje postelje, zaprtje, boleznin želodca in požiralnika ali danke, inkontinenca, povečan tek, vnetje želodčne in črevesne sluznice, želodčne težave, vodeno blato,
- motnje uriniranja, okužbe sečil,
- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, motnje nožnice, vnetje nožnice, bolečine v modih, pojav moških telesnih značilnosti,
- akne, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, povečano potenje, povečani mišični gibi, napetost mišic, bolečine v udih, motnje nohtov, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bledica kože, izpuščaji s pridvignjenimi pikčastimi lisami po koži, tresenje rok, pordelost kože ali kožne bolezni, obarvanje kože, občutljivost kože na sončno svetlobo, ranice na koži, otekanje zaradi kopičenja presežka vode, otekle žleze (otekle bezgavke), tresenje, tumor (nedoločen).

Občasno prijavljeni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenormalno vedenje, motnje čustvovanja, strah, nočne more,
- krvavitve iz sluznice, ki oblagata notranjo površino očesnih vek, zamegljen vid, zaspanost, neprenašanje svetlobe, srbenje oči, obrazne bolečine, vnetje dlesni,
- tiščanje v prsih, težko dihanje, pljučne okužbe, neprijeten občutek v nosu, pljučnica, piskanje v pljučih,
- nizek krvni tlak,
- povečana jetra,
- boleče menstruacije,

- srbenje v predelu zadnjika (podančice ali askaride), izpuščaj z mehurji (herpes zoster ali pasovec), zmanjšana občutljivost za dotik, trzanje mišic, bolečine po koži, bledica, luščenje kože, pordelost, otekanje.

Pri odraslih, otrocih in mladostnikih so poročali tudi o poskusih samopoškodovanja.

To zdravilo v kombinaciji z zdravilom z interferonom alfa povzroči tudi:

- aplastično anemijo, aplazijo rdečih krvnih celic (stanje, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša). Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije,
- prividi, vnetje zgornjega in spodnjega respiratornega trakta,
- vnetje trebušne slinavke,
- hud izpuščaj, ki je lahko združen s pojavom mehurjev v ustih, nosu, očeh in na drugih sluznicah (multiformni eritem, Stevens–Johnsonov sindrom), toksično epidermalno nekrolizo (mehurjenje in luščenje povrhnje plasti kože).

Pri uporabi kombinacije tega zdravila in zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

- nenormalne misli, slisanje ali videnje stvari, ki ji ni, spremenjeno duševno stanje, dezorientacija,
- angioedem (otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), možganska kap (možganskožilni dogodki),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimunska vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in sluznice ušes ter ovojnice možganov in hrbtenjače),
- bronhokonstrikcija in anafilaksija (huda alergijska reakcija po vsem telesu), neprekinjen kašelj,
- očesne težave, vključno z okvaro mrežnice, zamašitvijo mrežnične arterije, vnetjem očesnega živca, otekanjem očesa in belimi lisami na mrežnici (na mrežnici se pojavijo bele usedline),
- napihnenost trebuha, zgaga, težave z odvajanjem blata ali boleče odvajanje blata,
- akutne preobčutljivostne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico), podplutbami, močnimi bolečinami v udih, bolečinami v nogah ali stegnih, zmanjšanjem obsega gibov, okorelostjo, sarkoidozo (za to bolezen so značilni trdovratna zvišana telesna temperatura, izguba telesne mase, sklepne bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle žleze).

To zdravilo v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b lahko povzroči tudi:

- temen, moten ali nenormalno obarvan seč,
- težave z dihanjem, spremembe srčnega utripa, bolečine v prsih, bolečine navzdol po levi roki, bolečine v čeljustih,
- izgubo zavesti,
- nezmožnost premikanja, povešanje ali izgubo moči obraznih mišic, izgubo občutka za dotik,
- izgubo vida.

Če imate katerega od naštetih neželenih učinkov, morate vi ali vaš negovalec nemudoma poklicati zdravnika.

Če ste odrasel bolnik, ki je sočasno okužen z virusoma HCV in HIV in prejema terapijo proti virusu HIV, lahko dodatek tega zdravila in peginterferona alfa-2b k terapiji poveča tveganje za motnje delovanja jeter, kombinirana protiretrovirusna terapija (cART) in tudi tveganje za nastanek laktacidoze, jetrne odpovedi in krvnih motenj (npr. zmanjšanje števila rdečih krvničk, ki prenašajo kisik po telesu, zmanjšanje števila določenih belih krvničk, ki služijo za boj proti okužbam, in zmanjšanje števila krvničk, ki so odgovorne za strjevanje krvi in jim pravimo trombociti) (NRTI). Pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV in so prejeli terapijo cART, so se med jemanjem kombinacije ribavirina in peginterferona alfa-2b pojavili naslednji drugi neželeni učinki (ki niso naštetih zgoraj med neželenimi učinki pri odraslih):

- zmanjšan tek,
- bolečine v hrbtu,
- zmanjšano število limfocitov CD4,
- motnje presnove maščob,
- hepatitis,

- bolečine v udih,
- kandidoza u ustih (soor),
- nenormalni izvidi različnih laboratorijskih krvnih preiskav.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ribavirin Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini, poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je izgled kapsul spremenjen.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ribavirin Teva

- Zdravilna učinkovina je ribavirin. Ena kapsula vsebuje 200 mg ribavirina.
- Druge sestavine so kalcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat, povidon, magnezijev stearat. Ovoj kapsule vsebuje titanov dioksid (E171) in želatino. Odtis na ovoju kapsule vsebuje šelak, titanov dioksid (E171) in indigotin.

Izgled zdravila Ribavirin Teva in vsebina pakiranja

Zdravilo Ribavirin Teva je bela, neprozorna trda kapsula, z natisnjenim napisom z modrim črnilom. Zdravilo Ribavirin Teva je na voljo v različnih velikostih pakiranj, ki vsebujejo 84, 112, 140 ali 168 kapsul, ki jih je potrebno pogoltniti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravnik vam bo predpisal velikost pakiranja, ki je za vas najbolj primerna.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Izdelovalci

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Madžarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgien/Belgique
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: (36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A.S.
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740
L-Irlanda

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 (0)1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.