

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Mylan 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό αδιαφανές σώμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «riba/200» με πράσινο χρώμα και λευκό αδιαφανές πώμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «riba/200» με πράσινο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ribavirin Mylan ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον ως μέρος ενός σχήματος συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b (ενήλικες, παιδιά (ηλικίας 3 ετών και άνω) και εφήβους). Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία με ριμπαβιρίνη.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κατά τη χρήση της ριμπαβιρίνης με άλλες μορφές ιντερφερόνης (δηλ. όχι άλφα-2b).

Ανατρέξτε, επίσης, στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ) της ιντερφερόνης άλφα-2b για πληροφορίες συνταγογράφησης που είναι ειδικές για αυτό το προϊόν.

Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω): Το Ribavirin Mylan ενδείκνυται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με όλους τους τύπους χρόνιας ηπατίτιδας C, εκτός από το γονότυπο 1, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε άλλη θεραπεία στο παρελθόν, δεν εμφανίζουν άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, έχουν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και είναι θετικοί στην εξέταση ανίχνευσης ριβονουκλεϊκού οξέος του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA στον ορό) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι): Το Ribavirin Mylan ενδείκνυται, σε σχήμα συνδυασμού με την ιντερφερόνη άλφα-2b για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω, που εμφανίζουν όλους τους τύπους χρόνιας ηπατίτιδας C, εκτός από το γονότυπο 1, δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν, δεν εμφανίζουν άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και είναι θετικοί στην εξέταση ανίχνευσης HCV-RNA στον ορό.

Όταν αποφασίζετε να μην αναβάλετε τη θεραπεία έως την ενηλικίωση του ασθενούς, είναι σημαντικό να έχετε υπόψη σας ότι η θεραπεία συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση σχετικά με τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση κάθε μεμονωμένο περιστατικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν χωρίς επιτυχία

Ενήλικες ασθενείς: Το Ribavirin Mylan ενδείκνυται, σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη άλφα-2b, για τη θεραπεία των ενηλίκων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στο παρελθόν

(με κανονικοποίηση των επιπέδων ALT στο τέλος της θεραπείας) στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, αλλά στη συνέχεια υποτροπίασαν (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από έναν ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Το Ribavirin Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ειδικά για αυτό το προϊόν, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της ιντερφερόνης άλφα-2b.

Δοσολογία

Η δόση του Ribavirin Mylan βασίζεται στο βάρος σώματος του ασθενούς (**Πίνακας 1**). Τα καψάκια ριμπαβιρίνης προορίζονται για χορήγηση από του στόματος κάθε ημέρα, διαιρεμένα σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ) μαζί με το φαγητό.

Ενήλικες ασθενείς: Το Ribavirin Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b (3 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες [MIU] τρεις φορές την εβδομάδα).

Το σχήμα που χορηγείται θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας συνδυασμού για κάθε μεμονωμένο ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1 Δόση του Ribavirin Mylan με βάση το βάρος σώματος		
Βάρος ασθενούς (kg)	Ημερήσια δόση του Ribavirin Mylan	Αριθμός καψακίων των 200 mg
<65	800 mg	4 ^α
65 – 80	1.000 mg	5 ^β
81 - 105	1.200 mg	6 ^γ
>105	1.400 mg	7 ^δ

α: 2 το πρωί, 2 το βράδυ

β: 2 το πρωί, 3 το βράδυ

γ: 3 το πρωί, 3 το βράδυ

δ: 3 το πρωί, 4 το βράδυ

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b:

Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, συνιστάται οι ασθενείς να υποβληθούν σε θεραπεία επί έξι μήνες τουλάχιστον. Κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών δοκιμών κατά τις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί ένα έτος, οι ασθενείς οι οποίοι δεν κατόρθωσαν να παρουσιάσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από έξι μήνες θεραπείας (HCV-RNA κάτω από το κατώτατο όριο ανίχνευσης) είναι απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτατο όριο ανίχνευσης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας).

Διάρκεια της θεραπείας – Ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Γονότυποι εκτός από 1: Η απόφαση παράτασης της θεραπείας στο ένα έτος σε ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα HCV-RNA μετά από έξι μήνες θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε άλλους προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία >40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση).

Διάρκεια της θεραπείας - Επανάληψη της θεραπείας

- Γονότυπος 1: Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μία περίοδο έξι μηνών (δηλ. συνολικά για ένα χρόνο) σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αρνητικό HCV-RNA μετά από έξι μήνες θεραπείας.

- Γονότυποι εκτός από 1: Η απόφαση παράτασης της θεραπείας στο ένα έτος σε ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα HCV-RNA μετά από έξι μήνες θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε άλλους προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία >40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυρωποιός ίνωση).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σημείωση: Για ασθενείς που έχουν βάρος <47 kg ή δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, διατίθεται διάλυμα ριμπαβιρίνης από του στόματος και θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν ενδείκνυται.

Η δοσολογία για τα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από το σωματικό βάρος για το Ribavirin Mylan και από την επιφάνεια του σώματος για την ιντερφερόνη άλφα-2b.

Χορηγούμενη δόση για τη θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αυτό τον πληθυσμό, η ριμπαβιρίνη και η ιντερφερόνη άλφα-2b χρησιμοποιήθηκαν σε δόσεις των 15 mg/kg/ημέρα και 3 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (MIU/m²) τρεις φορές την εβδομάδα, αντίστοιχα (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2 Παιδιατρική δόση του Ribavirin Mylan με βάση το βάρος του σώματος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους		
Βάρος ασθενούς (kg)	Ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης	Αριθμός καψακίων των 200 mg
47 - 49	600 mg	3 καψάκια ^α
50 - 65	800 mg	4 καψάκια ^β
>65	Ανατρέξτε στον πίνακα δοσολογιών ενηλίκων (Πίνακας 1)	

^α1 το πρωί, 2 το βράδυ

^β2 το πρωί, 2 το βράδυ

Διάρκεια θεραπείας σε παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 2 ή 3: Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 24 εβδομάδες.

Τροποποίηση δόσης για όλους τους ασθενείς

Εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαριάς μορφής ή παθολογικές εργαστηριακές τιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ribavirin Mylan και ιντερφερόνη άλφα-2b, τροποποιήστε τις δόσεις κάθε προϊόντος, εάν είναι απαραίτητο, ωσότου μετριαστούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναπτύχθηκαν σε κλινικές μελέτες για την τροποποίηση δόσης (βλ. Κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης δοσολογίας, **Πίνακας 3**). Επειδή για την έκβαση της θεραπείας είναι σημαντική η πιστή τήρησή της, η δόση θα πρέπει να διατηρηθεί όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνιστώμενη τυπική δόση. Η πιθανή αρνητική επίδραση της μείωσης της δόσης ριμπαβιρίνης στα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πίνακας 3 Κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης δοσολογίας για συνδυασμένη θεραπεία βάσει εργαστηριακών παραμέτρων			
Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων	Μείωση μόνο της ημερήσιας δόσης του Ribavirin Mylan (βλ. σημ. 1), εάν:	Μείωση μόνο της δόσης ιντερφερόνης άλφα-2b (βλ. σημ. 2), εάν:	Διακοπή της θεραπείας συνδυασμού όταν αναφερθεί η παρακάτω τιμή ελέγχου:**
Αιμοσφαιρίνη	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Ενήλικες: Αιμοσφαιρίνη σε: ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου Παιδιά: δεν εφαρμόζεται (βλ.παράγραφο 4.4)	≥ 2 g/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη θεραπεία (μόνιμη μείωση δόσης)		<12 g/dl μετά από 4 εβδομάδες μείωσης της δόσης
Λευκοκύτταρα	-	<1,5 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Ουδετερόφιλα	-	<0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Αιμοπετάλια	-	Ενήλικες <50 x 10 ⁹ /l Παιδιά <70 x 10 ⁹ /l	Ενήλικες <50 x 10 ⁹ /l Παιδιά <50 x 10 ⁹ /l
Χολερυθρίνη – άμεση	-	-	>2,5 x ULN**
Χολερυθρίνη – έμμεση	>5mg/dl	-	Ενήλικες >4 mg/dl Παιδιά >5 mg/dl (για > 4 εβδομάδες)
Κρεατινίνη ορού	-	-	>2,0 mg/dl
Κάθαρση κρεατινίνης	-	-	Διακοπή του Ribavirin Mylan εάν η CrCl < 50 ml/λεπτό
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) ή αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού (AST)	-	-	2 x αρχική τιμή και >10 x ULN* ή 2 x αρχική τιμή και >10 x ULN*

* Ανώτατο όριο φυσιολογικών τιμών

** Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ιντερφερόνης άλφα-2b για την τροποποίηση και τη διακοπή της δόσης

Σημείωση 1: Σε ενήλικες ασθενείς, η 1^η μείωση δόσης του Ribavirin Mylan είναι κατά 200 mg/ημέρα (εκτός από τους ασθενείς που λαμβάνουν 1400 mg, για τους οποίους η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι κατά 400 mg/ημέρα). Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση δόσης του Ribavirin Mylan είναι κατά 200 mg/ημέρα επιπλέον. Οι ασθενείς των οποίων η δόση του Ribavirin Mylan μειώνεται σε 600 mg την ημέρα, λαμβάνουν ένα καψάκιο των 200 mg το πρωί και δύο καψάκια των 200 mg το βράδυ.
Σε παιδιατρικούς και εφήβους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Ribavirin Mylan συν ιντερφερόνη άλφα-2b, μειώστε τη δόση του Ribavirin Mylan σε 7,5 mg/kg/ημέρα.

Σημείωση 2:

Σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με το Ribavirin Mylan συν ιντερφερόνη άλφα-2b, μειώστε τη δόση ιντερφερόνης άλφα-2b κατά το ήμισυ της δόσης.

Ειδικόι πληθυσμοί

Χρήση επί νεφρικής δυσλειτουργίας: Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη χορήγησης του Ribavirin Mylan. Οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το Ribavirin Mylan (βλ. παράγραφο 4.3). Τα άτομα με διαταραχή νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο

προσεκτικά αναφορικά με την εμφάνιση αναιμίας. Εάν η τιμή κρεατινίνης στον ορό αυξηθεί σε $> 2 \text{ mg/dl}$ (**Πίνακας 3**), το Ribavirin Mylan και η ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να διακοπούν.

Χρήση επί ηπατικής δυσλειτουργίας: Δεν εμφανίζεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της ριμπαβιρίνης και της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του Ribavirin Mylan σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της ριμπαβιρίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.3).

Χρήση σε ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών): Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική επίδραση που σχετίζεται με την ηλικία στη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης. Ωστόσο, όπως συμβαίνει και στους νεώτερους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία πρέπει να καθορίζεται πριν από τη χορήγηση του Ribavirin Mylan (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών): Το Ribavirin Mylan είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε εφήβους. Η επιλογή του ιδιοσκευάσματος βασίζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ribavirin Mylan σε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή άλλες μορφές ιντερφερόνης (δηλ. όχι άλφα-2b) δεν έχει αξιολογηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με συλλοίμωξη από τους ιούς HCV/HIV: Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με νουκλεοσιδικό αναστολέα αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιτοχονδριακής τοξικότητας, γαλακτικής οξέωσης και άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παράγραφο 4.4). Ανατρέξτε επίσης και στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για τα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
 - Έγκυες γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.3). Το Ribavirin Mylan δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας εγκυμοσύνης αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας.
 - Γαλουχία.
 - Ένα ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, περιλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).
 - Ασθενείς με σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που προκαλούν εξασθένηση
 - Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη $< 50 \text{ ml/λεπτό και/ή}$ σε αιμοκάθαρση.
 - Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Ταξινόμηση Child-Pugh B ή C) ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
 - Αιμοφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία).
- Έναρξη της πεγκυλιντερφερόνης άλφα-2b αντενδείκνυται στους HCV/HIV ασθενείς με κίρρωση και βαθμολογία Child-Pugh ≥ 6 .

Παιδιά και έφηβοι:

- Ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Λόγω της συγχωρήγησης με ιντερφερόνη άλφα-2b:

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ):

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας ριμπαβιρίνης με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, ακόμα και μετά τον τερματισμό της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξαμήνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Με τις ιντερφερόνες άλφα παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολική διαταραχή, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή χειροτερεύσουν, ή ανιχνευθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων: Εάν η αγωγή με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b κρίνεται απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, αυτή θα πρέπει να αρχίζει μόνο αφού έχει εξασφαλισθεί η κατάλληλη εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης.

Η χορήγηση ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση/κατάχρηση ουσιών
Ασθενείς με λοίμωξη HCV, οι οποίοι εμφανίζουν μία συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσημοτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη:

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές. Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης είναι ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη. Τριάντα δύο τοις εκατό (30/94) των ατόμων επέδειξε μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο «ύψος για την ηλικία», 5 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη (> 15 τοις εκατό μείωση στο εκατοστημίο ύψος συγκριτικά με τη βασική κατάσταση) στο 21 % (n=20) των παιδιών παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Το τελικό ύψος ενηλικίωσης ήταν διαθέσιμο για 14 από εκείνα τα παιδιά και φάνηκε ότι 12 συνέχισαν να έχουν έλλειμμα ύψους > 15 ποσοστημοριακές μονάδες, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση:

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε μία αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συλλοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την αιφνίδια ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν υπήρξαν αποδείξεις μακροχρόνιων επιδράσεων στη σεξουαλική ωριμότητα κατά την 5-ετή παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης.

Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών η χρήση της ριμπαβιρίνης ως μονοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική και η ριμπαβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνη της. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού έχουν τεκμηριωθεί μόνο με την χρήση των καψακίων ριμπαβιρίνης μαζί με ενέσιμο διάλυμα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ή ιντερφερόνης άλφα-2b.

Όλοι οι ασθενείς σε επιλεγμένες μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C, υπεζήθησαν σε βιοψία ήπατος προτού συμπεριληφθούν, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση. Πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη οι υφιστάμενες οδηγίες θεραπείας για το εάν χρειάζεται μία βιοψία ήπατος πριν την έναρξη της θεραπείας.

Αιμόλυση: Μια μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε έως 14 % των ενηλίκων ασθενών και 7 % των παιδιών και των εφήβων που ελάμβαναν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές δοκιμές. Αν και η ριμπαβιρίνη δεν έχει άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις, αναιμία που σχετίζεται με τη ριμπαβιρίνη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ή έξαρση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου ή και τα δύο. Επομένως, το Ribavirin Mylan θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάσταση της καρδιάς πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη και να παρακολουθείται κλινικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιαγγειακές: Ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή παλαιότερες ή υφιστάμενες αρρυθμικές διαταραχές πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές, να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Οξεία υπερευαισθησία: Αν παρουσιαστεί κάποια οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, σύσπασση των βρόγχων, αναφυλαξία), το Ribavirin Mylan πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν χρειάζεται η διακοπή της θεραπείας για την αντιμετώπιση παροδικών εξανθημάτων.

Οφθαλμικές μεταβολές: Η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού με άλφα ιντερφερόνες. Η αμφιβληστροειδοπάθεια που περιλαμβάνει αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική νευροπάθεια και απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια όρασης έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με θεραπεία συνδυασμού με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς

θα πρέπει να κάνουν μία εξέταση των οφθαλμών προ της έναρξης της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονέθει για μείωση ή για απώλεια όρασης πρέπει να κάνει μία άμεση και πλήρη εξέταση των οφθαλμών. Ασθενείς με προϋπάρχουσες οφθαλμολογικές διαταραχές (π.χ., διαβητική ή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με άλφα ιντερφερόνες. Η θεραπεία συνδυασμού με άλφα ιντερφερόνες θα πρέπει να τερματίζεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέες ή επιδεινωθείσες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Ηπατική λειτουργία: Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει σημαντικές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται στενά. Διακόψτε τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξεως, πράγμα που μπορεί να είναι ενδεικτικό ανεπαρκούς ηπατικής αντιρρόπησης.

Ενδεχόμενη σε επιδείνωση ανοσοκαταστολή: Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από τη διακοπή της αντιιικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και συγχορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους:

Περίπου το 12 με 21 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη) ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % περίπου είχε μία παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b, θα πρέπει να μετράνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη) μπορεί να αρχίσει εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b και κατά τη διάρκεια της αγωγής με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση:

Συνιστάται προσοχή σε HIV οροθετικούς ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV που λαμβάνουν θεραπεία με νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) (ιδιαίτερα ddI και d4T) παράλληλα με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στους HIV οροθετικούς ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα NRTI, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους δείκτες μιτοχονδριακής τοξικότητας και γαλακτικής οξέωσης όταν χορηγείται ριμπαβιρίνη. Συγκεκριμένα:

- συγχορήγηση Ribavirin Mylan και διδανοσίνης δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου μιτοχονδριακής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).
- συγχορήγηση Ribavirin Mylan και σταβουδίνης θα πρέπει να αποφεύγεται για να περιοριστεί ο κίνδυνος επικάλυψης μιτοχονδριακής τοξικότητας.

Ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση:

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν υψηλής δραστηριότητας αντι-ρετροϊκή θεραπεία (HAART) μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο άρσης ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Η προσθήκη θεραπείας με ιντερφερόνες άλφα μόνες ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών. Άλλοι παράγοντες της βασικής κατάστασης σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανοσίνη και αυξημένη συγκέντρωση χολερυθρίνης ορού.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία Child-Pugh τους

κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζουν αμέσως τη θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογούν την ARV θεραπεία.

Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV:

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και HAART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές διαταραχές (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς μόνο με HCV λοίμωξη. Παρόλο που, η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές δοκιμασίες» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας, συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4:

Σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να λαμβάνουν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ή ιντερφερόνης άλφα-2b. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ή ιντερφερόνης άλφα-2b. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχουν τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ξημετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευόσθε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές δοκιμασίες: Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και αναλύσεις αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ουρικό οξύ). Οι αποδεκτές αρχικές τιμές που μπορούν να θεωρηθούν ως οδηγοί πριν την έναρξη της θεραπείας με Ribavirin Mylan είναι:

- | | |
|-----------------------|--|
| • Αιμοσφαιρίνη | Ενήλικες: ≥ 12 g/dl (γυναίκες), ≥ 13 g/dl (άνδρες) |
| Αιμοπετάλια | Παιδιά και έφηβοι: ≥ 11 g/dl (θήλεις), ≥ 12 g/dl (άρρενες) |
| Αριθμός ουδετερόφιλων | $\geq 100.000/\text{mm}^3$ |
| | $\geq 1.500/\text{mm}^3$ |

Εργαστηριακές εκτιμήσεις πρέπει να γίνονται τις εβδομάδες 2 και 4, της θεραπείας και μετά περιοδικά όπως επιβάλλεται κλινικά. Το HCV-RNA θα πρέπει να μετράται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Για τις θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι θήλεις ασθενείς πρέπει να κάνουν μηνιαίως έλεγχο (τεστ) εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά. Στις θήλεις συντρόφους των αρρένων ασθενών πρέπει να γίνεται μηνιαίως έλεγχος (τεστ) εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για επτά μήνες μετά (βλ. παράγραφο 4.6).

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί με το Ribavirin Mylan λόγω της αιμόλυσης, επομένως, η πιθανότητα ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε προδιατεθειμένους ασθενείς.

Χρήση σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές: Κάθε σκληρό καψάκιο Ribavirin Mylan περιέχει 15 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούσαν ηπατικά μικροσωμακά παρασκευάσματα ανθρώπου και αρουραίου δεν έδειξαν μεταβολισμό της ριμπαβιρίνης μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Η ριμπαβιρίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη από τις μελέτες τοξικότητας ότι η ριμπαβιρίνη επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Συνεπώς, υπάρχει ένα ελάχιστο δυναμικό για αλληλεπιδράσεις βασιζόμενες στα ένζυμα του P450.

Η ριμπαβιρίνη, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινοσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε μία συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊνοσίνης (6-methylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση πεγκυλιωμένων άλφα ιντερφερονών και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημάδια της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ριμπαβιρίνη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, ιντερφερόνη άλφα-2b και αντιόξινα.

Ιντερφερόνη άλφα-2b: Δεν σημειώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ριμπαβιρίνης και της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ή ιντερφερόνης άλφα-2b σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλής δόσης.

Αντιόξινα: Η βιοδιαθεσιμότητα της ριμπαβιρίνης 600 mg μειώθηκε με τη συγχορήγηση με ένα αντιόξινο που περιείχε μαγνήσιο, αργίλιο και σιμεθικόνη. Η AUC_{0-12h} μειώθηκε 14 %. Είναι πιθανό η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σ' αυτή τη μελέτη να οφείλεται στην καθυστερημένη διάβαση της ριμπαβιρίνης ή στο τροποποιημένο pH. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Νουκλεοσιδικά ανάλογα: Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσιδικά, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* η ριμπαβιρίνη αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επωρμήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Συγχορήγηση Ribavirin Mylan και διδανοσίνης δεν συνιστάται.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδριακής τοξικότητας, ιδιαίτερος γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έξαρση της αναιμίας που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσας από ζιδοβουδίνη.

Οποιαδήποτε δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις μπορεί να επιμείνει για έως δύο μήνες (πέντε χρόνοι ημιζωής της ριμπαβιρίνης) μετά από διακοπή της θεραπείας με Ribavirin Mylan λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ριμπαβιρίνη αλληλεπιδρά με τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης ή με τους αναστολείς πρωτεάσης.

Έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία για τη συγχορήγηση ανάμεσα σε αβακαβίρη και ριμπαβιρίνη. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV/HCV που λαμβάνουν ART που περιέχει αβακαβίρη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο χαμηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης στη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη. Θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή όταν συγχορηγούνται και τα δύο φάρμακα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άρρενες και θήλεις

Θήλεις ασθενείς: Το Ribavirin Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θήλεις που είναι έγκυοι (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3). Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία με Ribavirin Mylan δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας για εγκυμοσύνη αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να γίνονται μηνιαίες δοκιμασίες εγκυμοσύνης σαν ρουτίνα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εάν εμφανιστεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε διάστημα τεσσάρων μηνών από τη διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για το σημαντικό κίνδυνο τερατογένεσης από τη ριμπαβιρίνη στο έμβryo.

Άρρενες ασθενείς και θήλεις σύντροφοί τους: Θα πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για αποφυγή εγκυμοσύνης σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Ribavirin Mylan (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3). Η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά και απομακρύνεται από το σώμα πολύ αργά. Είναι άγνωστο αν η ριμπαβιρίνη που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει τα δυνητικά τερατογόνα ή γονοτοξικά αποτελέσματα στο ανθρώπινο έμβryo. Μολονότι δεδομένα από περίπου 300 προοπτικά ακολουθηθείσες εγκυμοσύνες με έκθεση του πατέρα στη ριμπαβιρίνη δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας στην πρόγονο με το γενικό πληθυσμό, ούτε ένα συγκεκριμένο τύπο δυσπλασίας, οι άρρενες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοί τους που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ώστε να κάνουν χρήση μιας αποτελεσματικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια θεραπείας με Ribavirin Mylan και για επτά μήνες μετά τη θεραπεία. Άρρενες των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυοι θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν την απελευθέρωση ριμπαβιρίνης στη σύντροφο.

Εγκυμοσύνη

Η χρήση του Ribavirin Mylan αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ριμπαβιρίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα:

- Γονιμότητα: Σε μελέτες με πειραματόζωα, η ριμπαβιρίνη προκάλεσε αναστρέψιμες επιδράσεις στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).
- Τερατογένεση: Σημαντική δυνατότητα τερατογόνου και/ή εμβρυοκτόνου δράσης έχει δειχθεί για τη ριμπαβιρίνη σε όλα τα είδη πειραματόζωων όπου έχουν γίνει επαρκείς μελέτες, η οποία εμφανίστηκε σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο και το ένα εικοστό της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

- Γονοτοξικότητα: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί γονοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Ribavirin Mylan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, παρ' όλα αυτά, η πεγκιντεροφερρόνη άλφα-2b ή η ιντεροφερρόνη άλφα-2b που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό μπορεί να έχει μια επίδραση. Γι' αυτό οι ασθενείς που αναπτύσσουν αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενήλικες ασθενείς:

Η ασφάλεια της ριμπαβιρίνης αξιολογείται με βάση τα στοιχεία από τέσσερις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στην ιντεροφερρόνη (ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενες ιντεροφερρόνες): δύο δοκιμές μελέτησαν τα καψάκια ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με ιντεροφερρόνη άλφα-2b, δύο δοκιμές μελέτησαν τα καψάκια ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με την πεγκιντεροφερρόνη άλφα-2b.

Η χορήγηση ιντεροφερρόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με υποτροπή κατά από προηγούμενη θεραπεία με ιντεροφερρόνη ή που έλαβαν θεραπεία για μικρότερο χρονικό διάστημα είναι ενδεχομένως ασφαλέστερη από ό,τι περιγράφεται ακολούθως.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται στον **Πίνακα 4** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για 1 χρόνο και στη χρήση μετά την κυκλοφορία. Ένας συγκεκριμένος αριθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που αποδίδονται γενικώς στη θεραπεία με ιντεροφερρόνη αλλά που έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο της θεραπείας της ηπατίτιδας C (σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) εμφανίζονται επίσης πληροφωρικά στον **Πίνακα 4**. Επίσης, ανατρέξτε στις ΠΧΠ της πεγκιντεροφερρόνης άλφα-2b και ιντεροφερρόνης άλφα-2b για ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να αποδίδονται στη μονοθεραπεία με ιντεροφερρόνες. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην ανδρά της ριμπαβιρίνης με πεγκυλιωμένη ιντεροφερρόνη άλφα-2b ή ιντεροφερρόνη άλφα-2b	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασώψεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, ουρολοίμωξη
Όχι συχνές:	Λοίμωξη της θέσης ένεσης, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Σπάνιες:	Πνευμονία*
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία*
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	

Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοειδωση*, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα)
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμα, αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υπασβεστιαίμια, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, επιθετική συμπεριφορά, σύγχυση, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετική ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Απόπειρες αυτοκτονίας, προσβολή πνεύματος, ψευδαίσθηση
Σπάνιες:	Διπολική διαταραχή*
Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονία*
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας*, ανία*, μεταβολή της νοητικής κατάστασης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη, προστομία, συγκέντρωση επηρεασμένη
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, παραισθησία, εφσφονία, απώλεια γεύσης, υπαισθησία, υπεραίσθησία, υπέρταση, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Εpileπτική κρίση (σπασμός)*
Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία*, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία*, εγκεφαλοπάθεια*, πολυνευροπάθεια*
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου, μονονευροπάθειες
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θامπή όραση, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικός ερεθισμός, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα, ξηροφθαλμία
Σπάνιες:	Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες*, αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της ωχράς κηλίδας)*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας*, οπτική νευρίτιδα*, οίδημα της οπτικής θηλής*, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου*, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος, έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία*
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία*
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή*, περικαρδίτιδα*
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξωση
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια, βήχας

Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση παραρρινίων, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, μη παραγωγικός βήχας
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις*, πνευμονίτιδα*, διάμεση πνευμονίτιδα*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, κολίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, διάταση της κοιλίας, ουλορραγία, ουλίτιδα, χαλαρά κόπρανα, διαταραχή οδόντος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα*
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή, οδοντική διαταραχή, μελάνωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία, ίκτερος, υπερχολερυθριναιμία*
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών)*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα
Συχνές:	Ψωρίαση, επιδερμική αντίδραση, έκζεμα, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδωτά κηλιδώδες εξάνθημα, ερυθματοειδές εξάνθημα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, δερματίτιδα, ακμή, δοθιήνας, ερύθημα, εφίδρωση, διαταραχή δέρματος, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα*
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοειδωση
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, πολλαπλό ερύθημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομυόλυση*, μυοσίτιδα*
Διαταραχές των νεφρών και των αγγείων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, πολουρία, μη φυσιολογική ούρηση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια*
Πολύ σπάνιες:	Νεφρωσικό σύνδρομο*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, δυσμηνόρροια, μαστοδυνία, διαταραχή ωοθήκης, κοιλιακή διαταραχή. Άρρεν: ανικανότητα, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία Σεξουαλική δυσλειτουργία (μη καθορισμένη)*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, άλγος της θέσης ένεσης, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου
Σπάνιες:	Νέκρωση της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Απώλεια βάρους
Συχνές:	Καρδιακό φύσημα

* Αφού η ριμπαβιρίνη συνταγογραφείται πάντα με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που αναφέρθηκαν αντικατοπτρίζουν την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν μας επιτρέπεται ακριβής ποσοτικοποίηση της συχνότητας, και η συχνότητα που αναφέρεται παραπάνω είναι από κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν

ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη).

Σε 30 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και σε 37 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκε μία μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κατά $> 4 \text{ g/dl}$. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης έπεσαν κάτω των 10 g/dl σε ποσοστό που έφτανε το 14 % των ενηλίκων ασθενών και σε 7 % παιδιών και εφήβων που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό είτε με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 ή 2 κατά Π.Ο.Υ.). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις σοβαρότερης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν καψάκια ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (βαθμού 3:39 κατά Π.Ο.Υ. από 186 [21 %] και βαθμού 4 κατά Π.Ο.Υ. στους 13 από 186 [7 %])· κατά την Π.Ο.Υ. βαθμού 3 λευκοπενία αναφέρθηκε επίσης σε 7 % αυτής της ομάδας θεραπείας.

Μία αύξηση στις τιμές του ουρικού οξέος και της έμμεσης χολερυθρίνης συνδεόμενες με αιμόλυση, παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές μελέτες, αλλά τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα. Ανάμεσα στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, πολύ λίγοι από τους θεραπευόμενους με το συνδυασμό ανέπτυξαν ουρική αρθρίτιδα και κανένας από αυτούς δε χρειάστηκε τροποποίηση της θεραπείας ή διακοπή από τις κλινικές μελέτες.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV:

Για τους ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (οι οποίες δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μία λοίμωξη) οι οποίες αναφέρθηκαν στις μελέτες με μη συχνότητα $>5\%$ ήταν: καντιντίαση του στόματος (14%), λιποδυστροφία επίκτητη (13%), CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα (8%), όρεξη μειωμένη (8%), γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (9%), οσφυαλγία (5%), αμυλάση αίματος αυξημένη (6%), γαλακτικό οξύ αίματος αυξημένο (9%), κυτταρολυτική ηπατίτιδα (6%), λιπάση αυξημένη (6%) και πόνος σε άκρο (6%).

Μιτοχονδριακή τοξικότητα:

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν NRTI σχήμα και συσχετίστηκε με ριμπαβιρίνη για ταυτόχρονη λοίμωξη με HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Παρόλο που αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV, η πλειοψηφία μπορούσε να διαχειρισθεί με μεταβολές της δόσης και σπανίως απαιτήθηκε πρόωρος τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αιματολογικές διαταραχές αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Στη Μελέτη 1 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από $500 \text{ κυττάρων/mm}^3$ στο 4% (8/194) των ασθενών και μείωση στα αιμοπετάλια κάτω από $50.000/\text{mm}^3$ παρατηρήθηκε στο 4% (8/194) των ασθενών που έλαβαν καψάκια ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 9,4\text{g/dl}$) αναφέρθηκε στο 12% (23/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καψάκια ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων:

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συσχετίστηκε με μειώσεις στον απόλυτο αριθμό των CD4+ κυττάρων μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση στην εκατοστιαία αναλογία των CD4+ κυττάρων. Η μείωση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων ήταν αναστρέψιμη μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η χρήση της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b είχε μη αισθητή αρνητική επίπτωση στον έλεγχο ιαμίας του HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα στοιχεία για την

ασφάλεια (N= 25) είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με αριθμό CD4+ κυττάρων < 200/μl (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των τοξικοτήτων συγκεκριμένων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μία κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ κοινές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από τη βασική κατάσταση στο εκατοστηαίο βάρος και ύψος ήταν 15 τοις εκατό και 8 τοις εκατό, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3° εκατοστημόριο στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από τη βασική κατάσταση στα εκατοστηαία βάρη και ύψη ήταν ακόμα 3 τοις εκατό και 7 τοις εκατό, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3° εκατοστημόριο). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 παιδιά εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης, μεταξύ παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψος για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των παιδιών (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των παιδιών (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των παιδιών (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρος για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Η μείωση στο μέσο εκατοστημόριο ύψος το έτος 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μίας ανεπιθύμητης αντίδρασης (θρομβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που

αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %), άλγος στα άκρα (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίστηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρική (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

Σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μία ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς εκατοστιαία μείωση του ύψους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 9 τοις εκατό) και εκατοστιαία μείωση του βάρους (μέση εκατοστιαία μείωση κατά 13 τοις εκατό) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην αρχική κατάσταση (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μία > 15 τοις εκατό μείωση του εκατοστιαίου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μία > 30 τοις εκατό μείωση του εκατοστιαίου ύψους τους από την αρχή της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Το τελικό ύψος ενηλικίωσης ήταν διαθέσιμο για 14 από εκείνα τα παιδιά και φάνηκε ότι 12 συνέχισαν να έχουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό ποσοστιακές μονάδες, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενηλικίωσης σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η εκατοστιαία μείωση του μέσου ύψους από τη βασική κατάσταση μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενηλίκων ασθενών. Τροποποιήσεις της ανοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται στον **Πίνακα 5** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους με τη χρήση ριμπαβιρίνης με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Μυκητίαση, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντικό απόστημα, γρίπη, έρπης στόματος, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξυουρίαση, έρπης ζωστήρας,

	κυτταρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός, ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, αυξημένη όρεξη, μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Υπερτριγλυκεριδαμία, υπερουριχαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, συναισθηματική αστάθεια
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετικότητα, σύγχυση, αστάθεια συναισθήματος, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, επινοητικότητα, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφίλητης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Υπερκινησία, τρόμος, δυσφαρμία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, συγκέντρωση επηρεασμένη, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, κνισμός του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοεπιτίτιδα, όραση θαμπή, φωτοφοβία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Τinnitus
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Ωχρότητα, έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, διάρροια, ναυτία
Συχνές:	Εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα ελκώδης, στοματίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, δυσπεψία, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, διαταραχή του γαστρεντερικού, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος
Όχι συχνές:	Ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, υπεριδρωσία, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωτισμός δέρματος, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δερματική αποφολίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκή σύσπαση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Ενδοκρίση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων, πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή, Άρρεν: άλγος όρχεων
Όχι συχνές:	Θήλυ: δυσμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, οίδημα, άλγος, κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, ξηρότητα στη θέση ένεσης, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου, σκλήρυνση της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Ρυθμός ανάπτυξης μειωμένος (ύψος και/ή βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Ρήξη δέρματος
Όχι συχνές:	Μώλωπας

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με ριμπαβιρίνη/πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ήταν ήπιες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση στη χολερυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες με ριμπαβιρίνη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η μέγιστη υπερδοσολογία που αναφέρθηκε ήταν μια συνολική δόση 10 g ριμπαβιρίνης (50 x 200 mg καψάκια) και 39 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b (13 υποδόριες ενέσεις των 3 εκατομμυρίων IU η κάθε μια) που λήφθηκαν σε μια μέρα από έναν ασθενή σε μια απόπειρα αυτοκτονίας. Ο ασθενής παρακολουθήθηκε επί τουλάχιστον 6 μήνες σε ένα θάλαμο επείγοντων περιστατικών, όπου κατά τον χρόνο αυτό δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη αντίδραση από την υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αμειψης δράσης αντιικά, νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια εξαιρουμένων των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05A B04.

Μηχανισμός δράσης

Η ριμπαβιρίνη (Ribavirin Mylan) είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο έχει δείξει *in vitro* δραστηριότητα έναντι μερικών RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b ασκεί τις δράσεις της έναντι του HCV, είναι άγνωστος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το στόμα χορηγούμενα ιδιοσκευάσματα μονοθεραπείας με ριμπαβιρίνη έχουν μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες ως θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με ριμπαβιρίνη δεν είχε καμία επίδραση στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στην βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πληθυσμός ενηλίκων

Η χρήση της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμένη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b αξιολογήθηκε σε έναν αριθμό κλινικών δοκιμών. Κατάλληλοι για αυτές τις δοκιμές ήταν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης

πολυμεράσης (PCR) για HCV-RNA (> 30 IU/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς άλλη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας και μη φυσιολογική ALT ορού.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπείας

Τρεις δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της ιντερφερόνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας, δύο το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b (C95-132 και I95-143) και μία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (C/I98-580). Σε όλες τις περιπτώσεις η θεραπεία ήταν για ένα έτος και παρακολούθηση για άλλους έξι μήνες. Η παραμένουσα ανταπόκριση μετά το πέρας της παρακολούθησης αυξήθηκε σημαντικά με την προσθήκη καψακίων ριμπαβιρίνης στην ιντερφερόνη άλφα-2b (41 % έναντι 16 %, $p < 0,001$).

Στις κλινικές δοκιμές C95-132 και I95-143, η συνδυασμένη θεραπεία ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b αποδείχθηκε σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερη από τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b (διπλασιασμός της παραμένουσας ανταπόκρισης). Η συνδυασμένη θεραπεία μείωσε επίσης τα ποσοστά υποτροπής. Αυτό ίσχυε για όλους τους HCV γονότυπους, ιδιαίτερα για το Γονότυπο 1, όπου τα ποσοστά υποτροπής μειώθηκαν κατά 30 % σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Στην κλινική δοκιμή C/I98-580, 1.530 ασθενείς, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για ένα έτος με ένα από τα ακόλουθα σχήματα συνδυασμού:

- Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) (n=511).
- Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί ένα μήνα και κατόπιν 0,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί 11 μήνες) (n=514).
- Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 εκατομμύρια IU τρεις φορές την εβδομάδα) (n=505).

Σε αυτή τη δοκιμή, ο συνδυασμός ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) ήταν σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερος από το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί με το Γονότυπο 1. Η παραμένουσα ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο HCV γονότυπος και τα βασικά επίπεδα ιικού φορτίου συνιστούν προγνωστικούς παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτήν την κλινική δοκιμή φάνηκε ότι εξαρτώνται επίσης από τη δόση της ριμπαβιρίνης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b. Στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν > 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (δόση 800 mg για τον τυπικό ασθενή βάρους 75 kg), ανεξαρτήτως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με εκείνα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ≤ 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνης (Πίνακας 6), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν > 13,2 mg/kg ριμπαβιρίνης ήταν ακόμα υψηλότερα.

Πίνακας 6 Ποσοστά παραμένουσας ανταπόκρισης με ριμπαβιρίνη + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (με δόση ριμπαβιρίνης [mg/kg], γονότυπο και ιικό φορτίο)				
Γονότυπος HCV	Δόση ριμπαβιρίνης (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Όλοι οι Γονότυποι	Όλοι	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Γονότυπος 1	Όλοι	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Γονότυπος 1 ≤ 600.000 IU/ml	Όλοι	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %

Γονότυπος 1	Όλοι	30 %	27 %	29 %
> 600.000 IU/ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	Όλοι	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ριμπαβιρίνη (800 mg) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg)
P 0,5/R ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg) + πεγκιντερφερόνη άλφα 2-b (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg)
I/R ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 εκατομμύρια IU)

Σε μια ξεχωριστή δοκιμή, 224 ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 mg – 1.400 mg από του στόματος για 6 μήνες (βάση του σωματικού βάρους, μόνον τρεις ασθενείς με βάρος > 105 kg, έλαβαν τη δόση των 1.400 mg) (Πίνακας 7). Είκοσι τέσσερα τοις εκατό (24 %) είχαν γεφυρωτικό ίκτερο ή κίρρωση (Knodell 3/4).

Πίνακας 7. Ιολογική Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας, Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση και Υποτροπή ανά Γονότυπο HCV και Ιικό φορτίο			
	Ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg/ημέρα με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg άπαξ εβδομαδιαίως		
	Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας	Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση	Υποτροπή
Όλοι οι ασθενείς	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	95 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IU /ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IU/mL	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Κάθε ασθενής με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HCV-RNA κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης και ελλείποντα δεδομένα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να έχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Κάθε ασθενής με ελλείποντα δεδομένα κατά και μετά το πλαίσιο της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να μην έχει ανταποκριθεί την εβδομάδα 24 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Η 6-μηνη διάρκεια θεραπείας σε αυτή την μελέτη ήταν καλύτερα ανεκτή από την ενός έτους θεραπεία στην καίρια μελέτη συνδυασμού: Για διακοπή 5 % έναντι 14 %, για τροποποίηση δόσης 18 % έναντι 49 %.

Σε μία μη συγκριτική δοκιμή, 235 ασθενείς με γονότυπο 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Το συνολικό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά από διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων ήταν 50 %. Σαράντα ένα τοις εκατό των ατόμων (97/235) είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 της θεραπείας. Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 92 % (89/97) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Το υψηλό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης σε αυτήν την υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σε μία ενδιάμεση ανάλυση (n=49) και επιβεβαιώθηκε προοπτικά (n=48). Περιορισμένα ιστορικά δεδομένα δείχνουν ότι θεραπεία για 48 εβδομάδες μπορεί να συσχετισθεί με ένα υψηλότερο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης (11/11) και με έναν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (0/11 συγκριτικά με τους 7/96 κατόπιν θεραπείας 24 εβδομάδων).

Μία μεγάλη τυχαioποιημένη δοκιμή σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 48 εβδομάδες με δύο σχήματα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b/ ριμπαβιρίνης

[πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 µg/kg και 1 µg/kg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και τα δύο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 έως 1.400 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)] και πεγκιντερφερόνης άλφα-2a 180 µg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα με ριμπαβιρίνη 1.000 έως 1.200 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε 3.070 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία υπολογίστηκε από την Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) η οποία ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8 Ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας 12, ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, δείκτης υποτροπής* και Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)

Θεραπευτική ομάδα	% (αριθμός) των ασθενών		
	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 µg/kg + ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1 µg/kg + ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2a 180 µg + ριμπαβιρίνη
Μη ανιχνεύσιμο HCV- RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Υποτροπή*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	81 (328/407)	78 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR δοκιμασία, με ένα ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης της τάξεως των 27 IU/ml

*Ελλειψη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης μέχρι την εβδομάδα θεραπείας 12 (ανιχνεύσιμο HCV-RNA με μία < 2 log₁₀ μείωση από τη βασική κατάσταση) ήταν ένα κριτήριο για τερματισμό της θεραπείας.

Και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοιοι. Σε ασθενείς Αφροαμερικανικής προέλευσης (που είναι γνωστός φτωχός προγνωστικός παράγοντας για εξάλειψη του HCV) η συνδυασμένη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 µg/kg)/ ριμπαβιρίνη οδήγησε σε υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1 µg/kg. Στη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg συν ριμπαβιρίνη οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλότεροι σε ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT, σε ασθενείς με αρχικό ιικό φορτίο > 600.000 IU/ml και σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών. Οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τους Αφροαμερικανούς. Μεταξύ των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας, ο δείκτης υποτροπής ήταν 24 %.

Προβλεπτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο ιικό φορτίο κατά τουλάχιστον 2 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV –RNA. Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο ιικό φορτίο κατά τουλάχιστον 1 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV- RNA. Αυτά τα χρονικά σημεία (εβδομάδα θεραπείας 4 και εβδομάδα θεραπείας 12) έχουν αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικά της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Προγνωστική Αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης Κατά τη διάρκεια της Θεραπείας με το Συνδυασμό πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg / ριμπαβιρίνης 800-1.400 mg						
	Αρνητική			Θετική		
	Καμία Ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Καμία Παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
Γονότυπος 1*						
Την Εβδομάδα 4*** (n=950)						
HCV-RNA αρνητικό	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 1 log μείωση στο ιικό φορτίο	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Την Εβδομάδα 12*** (n=915)						
HCV-RNA αρνητικό	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Γονότυπος 2, 3**						
Την Εβδομάδα 12 (n= 215)						
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο ιικό φορτίο	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Ασθενείς με γονότυπο 1 λαμβάνουν 48 εβδομάδες θεραπείας

** Ασθενείς με γονότυπους 2, 3 λαμβάνουν 24 εβδομάδες θεραπείας

*** Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από μία μόνο χρονική στιγμή. Κάποιος ασθενής μπορεί να λείπει ή να είχε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα για την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12.

† Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο: Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και η μείωση από τη βασική κατάσταση $< 2\log_{10}$, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία. Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και μειωμένο $\geq 2\log_{10}$ από τη βασική κατάσταση, τότε επανεξετάστε το HCV-RNA την εβδομάδα 24 και εάν είναι θετικό, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HIV και HCV. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 10**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν εγγεγραμμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 µg/kg/εβδομάδα) ή ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) για 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν

εγγεγραμμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg/εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) ή ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μία περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 10 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα)	Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW)	τιμή p ^α	Ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα) ^δ + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα)	Ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα) ^δ + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW)	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/31)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του Cochran-Mantel Haenszel test Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του test χι στο τετράγωνο.

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ιστολογική ανταπόκριση

Οι ηπατικές βιοψίες ελήφθησαν πριν και μετά τη θεραπεία στη Μελέτη 1 και ήταν διαθέσιμες για 210 από τα 412 άτομα (51%). Και η βαθμολογία Metavir και ο βαθμός Ishak μειώθηκαν μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αυτή η πτώση ήταν σημαντική μεταξύ των ανταποκριθέντων (-0,3 για τη Metavir και -1,2 για το Ishak) και σταθερή (-0,4 για τη Metavir και -0,2 για το Ishak) μεταξύ των μη ανταποκριθέντων. Αναφορικά με τη δραστηριότητα, περίπου το ένα τρίτο των παρατεταμένα ανταποκριθέντων έδειξε βελτίωση και κανείς δεν έδειξε επιδείνωση. Δεν υπήρξε βελτίωση στα πλαίσια της ίνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Ο λιπώδης εκφυλισμός βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που είχαν λοίμωξη με HCV Γονότυπου 3.

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία

- Επαναχορήγηση θεραπείας επί αποτυχίας προηγούμενων θεραπειών

(υποτροπιάζοντες και μη ανταποκριθέντες ασθενείς) με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη:

Σε μία μη συγκριτική δοκιμή, 2.293 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ίνωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό άλφα ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης έλαβαν επαναχορήγηση θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Η αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία ορίστηκε ως υποτροπή ή μη ανταπόκριση (HCV-RNA θετικό στο τέλος μίας ελάχιστης θεραπείας 12 εβδομάδων).

Οι ασθενείς που ήταν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα Θεραπείας 12 συνέχισαν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ορίστηκε ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) ορίζεται ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Ποσοστά Ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε προηγούμενες αποτυχίες θεραπειών					
	Ασθενείς με Μη-Ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από Επαναχορήγηση Θεραπείας				
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός Πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Συνολικά	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,6	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Προηγούμενη Ανταπόκριση					
Υποτροπή	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Γονότυπος 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Γονότυπος 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Γονότυπος 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Γονότυπος 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Γονότυπος					
	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5

METAVIR Βαθμός ίνωσης					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Αρχικό Ίκκό Φορτίο					
HVL (>600.000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (1239/1.441) 11,1, 19,1
LVL (≤600.000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Μη ανταποκριθείς οριζόμενος ως HCV-RNA θετικός στον ορό/πλάσμα στο τέλος μίας θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

Το HCV-RNA του πλάσματος μετράται με μία βασισόμενη στην έρευνα δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης ποσοτικής πολυμεράσης από ένα κεντρικό εργαστήριο

*Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία περιλαμβάνει 7 ασθενείς για τους οποίους τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν.

Συνολικά, περίπου το 36 % (821/2.286) των ασθενών είχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 12 της θεραπείας που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μία δοκιμή βασισόμενη στην έρευνα (όριο ανίχνευσης 125 IU/ml). Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 56 % (463/823) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Για ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αρνητικοί την εβδομάδα 12, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν 59 % και 50 %, αντιστοίχως. Μεταξύ 480 ασθενών με > 2 log ιική μείωση αλλά ανιχνεύσιμο ιό την εβδομάδα 12, συνολικά 188 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η SVR ήταν 12 %.

Οι μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση την εβδομάδα 12 στην επαναχορήγηση θεραπείας από τους μη ανταποκριθέντες στη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη (12,4 % έναντι 28,6 %). Ωστόσο, εάν επιτευχθεί ανταπόκριση την εβδομάδα 12, υπήρξε μικρή διαφορά στην SVR ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία ή προηγούμενη ανταπόκριση.

Επαναχορήγηση θεραπείας σε υποτροπιάζοντες ασθενείς με θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b

Δύο δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της συνδυασμένης θεραπείας με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με υποτροπή (C95-144 και I95-145). 345 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία για έξι μήνες με άλλων έξι μηνών παρακολούθηση. Η συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b είχε ως αποτέλεσμα παραμένονσα ιολογική ανταπόκριση δεκαπλάσια εκείνης με ιντερφερόνη άλφα-2b μόνο (49 % έναντι 5 %, $p < 0,001$). Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε ανεξαρτήτως των κλινικών προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης στην ιντερφερόνη άλφα-2b, όπως τα επίπεδα ιοϊκότητας, ο HCV γονότυπος και το ιστολογικό στάδιο.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - Ενήλικες

Σε δύο μεγάλες μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 1.071 ασθενείς και 567 ασθενείς μετά τη θεραπεία σε προγενέστερες μελέτες με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη), αντιστοίχως. Ο σκοπός αυτών των μελετών ήταν να αξιολογηθεί η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση. Τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης ολοκληρώθηκαν μετά τη θεραπεία σε 462 ασθενείς και 327 ασθενείς, αντιστοίχως. Δώδεκα από τους 492 παρατεταμένως

ανταποκριθέντες και μόνο 3 από τους 366 παρατεταμένως ανταποκριθέντες υποτροπίασαν, αντιστοίχως, στις μελέτες.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 97 % (95 % CI: 95-99 %) για ασθενείς που λαμβάνουν μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) και είναι 99 % (95 % CI: 98-100 %) για ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη).

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «θεραπεία» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μία πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα συν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιϊκού φορτίου αρχικής κατάστασης. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο εγγεγραμμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της ριμπαβιρίνης και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{αβ} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα		
	n = 107	
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία κρίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντισταθμισμένη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μία τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα και ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά συμμετείχαν 118 ασθενείς: 57 % άνδρες, 80 % Καυκάσιοι, 78 % με γονότυπο 1 και 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές, τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον

πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 13**.

Πίνακας 13. Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγηθείσα θεραπεία	
	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα + ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα
Συνολική Ανταπόκριση ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

α. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - Παιδιατρικός πληθυσμός

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία σε μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποχώρησε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μία πενταετή, μακροχρόνια παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (52/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 έτη είναι 98 % [95% CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη.

Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται γρήγορα μετά την χορήγηση από το στόμα μιας εφάπαξ δόσης (μέση T_{max} =1,5 ώρες), ακολουθούμενη από γρήγορη κατανομή και παρατεταμένες φάσεις αποβολής (οι

ημiperίοδοι ζωής απορρόφησης, κατανομής και αποβολής σε εφάπαξ δόση είναι 0,05, 3,73, και 79 ώρες, αντίστοιχα). Η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, ενώ το 10 % περίπου μιας ραδιοσημασμένης δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Εν τούτοις, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45-65 %, που φαίνεται ότι οφείλεται στον μεταβολισμό πρώτης διόδου. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της $AUC_{0-\infty}$ μετά από απλές δόσεις των 200-1.200 mg ριμπαβιρίνης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 5.000 l. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Κατανομή

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε τμήματα εκτός πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθρά αιμοσφαίρια και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοτιδικού μεταφορέα τύπου e_s . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για τον μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία ολικού αίματος: συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια ριμπαβιρίνης στο ολικό αίμα υπάρχει σαν απομονωμένα νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η ριμπαβιρίνη έχει δυο οδούς μεταβολισμού: 1) μια οδό αμφίδρομης φωσφορυλίωσης, 2) και μια οδό αποικοδόμησης που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξύ μεταβολίτη. Τόσο η ριμπαβιρίνη όσο και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικά και οι όξινοι τριαζολο-καρβοξυλικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται επίσης από τους νεφρούς.

Η ριμπαβιρίνη επέδειξε υψηλή φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και ενδοατομικά έπειτα από εφάπαξ από στόματος δόσεις (ενδοατομική μεταβλητότητα περίπου 30 % τόσο για την AUC όσο και για τη C_{max}), το οποίο μπορεί να οφείλεται στον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και στη μεταφορά μέσα στο και από το κυκλοφορικό σύστημα.

Αποβολή

Μετά από πολλαπλές δόσεις, η ριμπαβιρίνη αθροίζεται εκτεταμένα στο πλάσμα με εξαπλάσιο λόγο AUC_{12h} σε πολλαπλές δόσεις προς την εφάπαξ δόση. Μετά από χορήγηση από το στόμα 600 mg δυο φορές την ημέρα, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε τέσσερις εβδομάδες, με μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 2.200 ng/ml. Με την διακοπή της δοσολογίας η ημiperίοδος ζωής ήταν περίπου 298 ώρες, γεγονός που μάλλον αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα μη πλασματικά στοιχεία.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό: Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μίας θήλας συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

Επίδραση της τροφής: Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης από το στόμα αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με πολλά λιπαρά (τόσο η $AUC_{0-\infty}$ όσο και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 10 %). Είναι πιθανόν η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα σ' αυτή την μελέτη να οφείλεται σε καλύτερη μεταφορά της ριμπαβιρίνης ή μεταβολή του pH. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης με την εφάπαξ δόση είναι άγνωστη. Στην βασική δοκιμή κλινικής αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να λαμβάνουν τη ριμπαβιρίνη με τροφή ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

Νεφρική λειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης με μια εφάπαξ δόση μεταβλήθηκε (αύξηση των $AUC_{0-\infty}$ και C_{max}) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες (κάθαρση κρεατινίνης > 90 ml ανά λεπτό). Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην μείωση της κάθαρσης σ' αυτούς τους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης είναι ουσιαστικά αμετάβλητες από την αιμοδιάλυση.

Ηπατική λειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσεως ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίες A, B, C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών): Δεν έχουν γίνει συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Όμως, σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, η ηλικία δεν ήταν παράγοντας κλειδί στην κινητική της ριμπαβιρίνης, ενώ η νεφρική λειτουργία είναι καθοριστικός παράγοντας.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έγινε χρησιμοποιώντας τιμές συγκεντρώσεων στον ορό από δείγματα που είχαν ληφθεί σποραδικά από τέσσερις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Το μοντέλο της κάθαρσης που αναπτύχθηκε έδειξε ότι το βάρος σώματος, το φύλο, η ηλικία και η κρεατινίνη ορού ήταν οι κύριοι συμπαράγοντες. Στους άνδρες, η κάθαρση ήταν περίπου 20 % υψηλότερη απ' ό,τι στις γυναίκες. Η κάθαρση αύξανε ανάλογα με το σωματικό βάρος και μειωνόταν σε ηλικίες μεγαλύτερες των 40 χρόνων. Οι επιδράσεις αυτών των συμπαράγοντων στην κάθαρση της ριμπαβιρίνης φαίνεται ότι είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας λόγω της σημαντικής υπολειπόμενης μεταβλητότητας που δεν ερμηνεύεται από το μοντέλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για τη ριμπαβιρίνη και την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση που προσαρμόστηκε στη επιφάνεια του σώματος πεγκιντερφερόνης άλφα-2b στα 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /εβδομάδα, η φαρμακοκινητική τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ότι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /εβδομάδα. Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) σε αυτήν τη δοκιμή ήταν παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε σε μία προηγούμενη μελέτη της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς και σε ενήλικες ασθενείς.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 14**. Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης και της ιντερφερόνης άλφα-2b (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 14. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για την ιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m ² 3 φορές εβδομαδιαίως (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)
Φυσιολογική κάθαρση l/hr/kg	0,27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*C₀₋₁₂ (ng.hr/ml) για ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για ιντερφερόνη άλφα-2b

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ριμπαβιρίνη: Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος, ή και τα δύο, με δόσεις πολύ μικρότερες από την συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έγιναν μελέτες. Σημειώθηκαν παραμορφώσεις του κρανίου, της υπερώας, των ματιών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η επίπτωση και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την κλιμάκωση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Σε μία μελέτη τοξικότητας νεαρών αρουραίων, νεογνά που έλαβαν δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως την 63 με 10, 25 και 50 mg/kg ριμπαβιρίνης εμφάνισαν μία σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη, η οποία εκδηλώθηκε μεταγενέστερα ως μικρές μειώσεις του σωματικού βάρους, του μήκους κεφαλής-γλουτών και του μήκους των οστών. Στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης, οι κνημιαίες και οι μηριαίες αλλαγές ήταν ελάχιστες αν και γενικώς στατιστικά σημαντικές συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες σε άρρενες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε θήλεις που έλαβαν τις δύο υψηλότερες δόσεις συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές επιδράσεις στα οστά. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ριμπαβιρίνης σχετικά με τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική ανάπτυξη. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος που ετετεύχθησαν σε νεογνά αρουραίων ήταν κάτω από τις συγκεντρώσεις πλάσματος στους ανθρώπους στη θεραπευτική δόση.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε ζώα. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δοσολογίας, αλλά είναι γρήγορα αναστρέψιμη με την διακοπή της θεραπείας.

Σε μελέτες 3 και 6 μηνών σε ποντίκια για να ερευνηθεί η επίδραση της ριμπαβιρίνης στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν ανωμαλίες στο σπέρμα με δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 5 mg/kg. Αυτές οι δόσεις στα ζώα δημιουργούν συστηματικές εκθέσεις αρκετά χαμηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Με την διακοπή της αγωγής, ουσιαστικά η πλήρης αποκατάσταση της τοξικότητας στους όρχεις που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη εμφανίστηκε μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι μελέτες για γονοτοξικότητα έδειξαν ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί κάποια γονοτοξική δράση. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική στην Balb/3T3 *in vitro* διαδικασία μετατροπής. Γονοτοξική δράση παρατηρήθηκε στην δοκιμασία λεμφώματος σε ποντίκια και σε δόσεις των 20-200 mg/kg σε μια μικροπυρηνική μέθοδο σε 1 ποντίκι. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία στους αρουραίους ήταν αρνητική, υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονταν μεταλλάξεις στους αρουραίους αυτές δεν μεταδίδονται μέσω των αρρένων γαμετών.

Συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά με χαμηλή έκθεση συγκρίσιμες με την έκθεση θεραπευτικών δόσεων σε ανθρώπους (δείκτης 0,1 σε αρουραίους και 1 σε μύες), δεν έδειξαν καρκινογένεση από τη ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε ετερόζυγους p53-θελικούς/αρνητικούς μύες, η ριμπαβιρίνη δεν δημιούργησε όγκους στην μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg/kg (παράγων έκθεσης πλάσματος περίπου 2,5 σε σύγκριση με την ανθρώπινη έκθεση). Οι μελέτες αυτές δείχνουν πως η ογκογονική δυνατότητα της ριμπαβιρίνης στους ανθρώπους είναι απίθανη.

Ριμπαβιρίνη με ιντερφερόνη: Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η ριμπαβιρίνη δεν προκάλεσε κάποια επίδραση που δεν είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η σημαντική αλλαγή συνδεδεμένη με τη θεραπεία ήταν μια αναστρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν σημαντικά ελαττωμένη από αυτή που δημιουργήθηκε από οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες μόνη.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
Μονοϋδρική λακτόζη,
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη,
Ποβιδόνη.

Κέλυφος του καψακίου:

Ζελατίνη,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

Τυπωμένη ένδειξη καψακίου:

Κόμμεα λάκκας,
Προπυλενογλυκόλη,
Διάλυμα αμμωνίας, πυκνό,
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172),
Ινδιγοτίνη (E132),
Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες: 36 μήνες
Κυψέλες: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Κυψέλες: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ribavirin Mylan σκληρά καψάκια είναι συσκευασμένο σε:

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE), η οποία κλείνεται με ένα βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά (CR, child-resistant) από πολυπροπυλένιο (PP).

Συσκευασίες των 84, 112, 140 και 168 καψακίων.

Κυψέλες:

Χάρτινη συσκευασία που περιέχει 56 ή 68 σκληρά καψάκια σε PVC/Aclar – Φύλλο αλουμινίου

Κυψέλες μονάδας δόσης:

Χάρτινη συσκευασία που περιέχει 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Aclar – Φύλλο αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Ηνωμένο Βασίλειο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης εγκρίσης: 10 Ιουνίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

- Οι όροι και οι περιορισμοί σχετικά με τη διάθεση και τη χρήση που βαρύνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

- Όροι ή περιορισμοί όσον αφορά την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου

Δεν εφαρμόζεται

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

ΕΠΠΑ

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Mylan 200 mg σκληρά καψάκια
Ριμπαβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56x1 σκληρά καψάκια
84x1 σκληρά καψάκια
112x1 σκληρά καψάκια
140x1 σκληρά καψάκια
168x1 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια
140 σκληρά καψάκια
168 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χορήγηση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Κυψέλες: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Ηνωμένο Βασίλειο.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΠΑΡΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ribavirin Mylan σκληρά καψάκια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Mylan 200 mg σκληρά καψάκια
ΡΙΜΠΑΒΙΡΙΝΗ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια
140 σκληρά καψάκια
168 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Ηνωμένο Βασίλειο.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

PVC/Aclar® - Αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Mylan 200 mg σκληρά καψάκια
Ribavirin

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Generics [UK] Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Ribavirin Mylan 200 mg σκληρά καψάκια ριμπαβιρίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ribavirin Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Ribavirin Mylan
3. Πώς να πάρετε το Ribavirin Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ribavirin Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ribavirin Mylan και ποια είναι η χρήση του

Το Ribavirin Mylan περιέχει τη δραστική ουσία ριμπαβιρίνη. Το Ribavirin Mylan σταματά τον πολλαπλασιασμό πολλών τύπων ιών, συμπεριλαμβανομένου του ιού της ηπατίτιδας C. Το Ribavirin Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται χωρίς ιντερφερόνη άλφα-2b, δηλ. το Ribavirin Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία:

Ο συνδυασμός του Ribavirin Mylan με ιντερφερόνη άλφα-2b χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 3 ετών και άνω, οι οποίοι πάσχουν από χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C (HCV). Για τα παιδιά και τους εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg είναι διαθέσιμη η μορφή διαλύματος.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία:

Ο συνδυασμός Ribavirin Mylan με ιντερφερόνη άλφα-2b χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί προηγουμένως σε θεραπεία μόνο με ιντερφερόνη άλφα, αλλά η κατάστασή τους παρουσίασε υποτροπή.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης του Ribavirin Mylan με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή με άλλες μορφές ιντερφερόνης (δηλ. όχι άλφα-2b).

Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Ribavirin Mylan

Μην πάρετε το Ribavirin Mylan:

Εάν κάποιος από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς ή στο παιδί το οποίο φροντίζετε, **μην πάρετε το Ribavirin Mylan και ενημερώστε το γιατρό σας** σε περίπτωση:

- **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στη ριμπαβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- που είσθε **έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος** (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).
- που **θηλάζετε**.

- που είχατε προβλήματα με την **καρδιά** σας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.
- που έχετε σοβαρές ιατρικές καταστάσεις που σας καθιστούν πολύ αδύναμο.
- που έχετε σοβαρή νόσο των **νεφρών** και/ή είστε σε αιμοκάθαρση.
- που έχετε ένα σοβαρό πρόβλημα από το **ήπαρ** σας, εκτός από τη χρόνια ηπατίτιδα C.
- που πάσχετε από οποιοδήποτε **αιματολογικές διαταραχές**, όπως αναιμία (χαμηλές τιμές στις εξετάσεις αίματος), θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- που πάσχετε από αυτοάνοση ηπατίτιδα ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα με το **ανοσοποιητικό σας σύστημα**.
- που παίρνετε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το οποίο σας προφυλάσσει από λοιμώξεις και μερικές ασθένειες).

Παιδιά και έφηβοι

Τα παιδιά και οι έφηβοι δεν πρέπει να παίρνουν θεραπεία συνδυασμού με Ribavirin Mylan και άλλα αντιιικά φάρμακα, αν έχετε ιστορικό ή υποψία σοβαρών νευρικών ή ψυχικών προβλημάτων, όπως σοβαρή κατάθλιψη, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» του Φύλλου οδηγιών Χρήσης για την ιντερφερόνη άλφα-2b πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ribavirin Mylan.

Αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε συμπτώματα κάποιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) ενώ λαμβάνετε αυτή τη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg:

Η χρήση των σκληρών καψακίων Ribavirin Mylan δε συνιστάται. Για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg, μπορεί να διατίθεται από του στόματος διάλυμα ριμπαβιρίνης.

Θα πρέπει να **ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε:

- είστε ενήλικας ο οποίος έχει ή είχε μία σοβαρή **νευρική ή ψυχική διαταραχή**, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, ή είχατε **σκέψεις αυτοκτονίας** ή είχατε **επιχειρήσει αυτοκτονία** ή **έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών** (π.χ. ηλκοόλ ή ναρκωτικά).
 - είχατε ποτέ **κατάθλιψη** ή αναπτύξετε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρρευση, κτλ.) ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»)
 - είστε γυναίκα ή **αναπαραγωγική** ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).
 - είστε **άρρενας** και η θήλυ σύντροφός σας είναι σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).
 - είχατε προηγούμενη σοβαρή κατάσταση με την **καρδιά** ή έχετε καρδιοπάθεια.
 - είστε μεγαλύτεροι από **65 ετών** ή εάν έχετε προβλήματα με τα **νεφρά** σας.
 - είχατε ή είχατε οποιαδήποτε **σοβαρή ασθένεια**.
- ή έχετε προβλήματα του **θυρεοειδούς**.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με μία άλφα ιντερφερόνη, έχουν αναφερθεί **διαταραχές των οδόντων και των ούλων**, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων. Επιπλέον, έχει αναφερθεί **ξηροστομία** που μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με Ribavirin Mylan σε θεραπεία συνδυασμού με μία άλφα ιντερφερόνη. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές εξετάσεις οδόντων. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν **έμετο**. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με μία άλφα ιντερφερόνη, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν **οφθαλμικά προβλήματα**, ή απώλεια όρασης σε σπάνιες περιπτώσεις. Εάν λαμβάνετε ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με μία άλφα ιντερφερόνη, θα πρέπει να κάνετε μία βασική εξέταση των οφθαλμών. Όποιος ασθενής παραπονέθει για μείωση ή απώλεια όρασης πρέπει να κάνει μία άμεση και πλήρη εξέταση των οφθαλμών. Ασθενείς με προϋπάρχουσες οφθαλμικές διαταραχές (π.χ. διαβητική ή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές οφθαλμικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και μία άλφα ιντερφερόνη. Η θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και μία άλφα ιντερφερόνη θα πρέπει να τερματίζεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέες ή επιδεινωθείσες οφθαλμικές διαταραχές.

Παιδιά και έφηβοι:

Η χρήση του Ribavirin Mylan δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών. Ένα πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης είναι διαθέσιμο για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για την ιντερφερόνη άλφα-2b πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

Άλλα φάρμακα και Ribavirin Mylan

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα και/ή:

- λαμβάνετε αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και πλεγκυλιωμένες άλφα ιντερφερόνες και συνεπώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών.
- έχετε μολυνθεί και με τον **Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV-θετικό)** και με τον **Ιό της Ηπατίτιδας C (HCV)** και λαμβάνετε θεραπεία με αντι-HIV φαρμακευτικό προϊόν(τα) - [θεραπεία με νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (**NRTI**), και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (**HAART**)]:
- Η λήψη του Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνη και αντι-HIV φαρμακευτικό προϊόν(τα) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανάπτυξης ανωμαλιών του αίματος (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).
- Με **ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν το Ribavirin Mylan θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με Ribavirin Mylan πρέπει να αλλαχθεί ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν **ζιδοβουδίνη με ριμπαβιρίνη** σε συνδυασμό με **άλφα ιντερφερόνες** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης και της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνες δεν συνιστάται.
- Λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης (συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο σώμα) και παγκρεατίτιδας, η χρήση **ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης** δεν συνιστάται και η χρήση **ριμπαβιρίνης και σταβουδίνης** θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Ασθενείς που έχουν ταυτόχρονη λοίμωξη με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν **HAART** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η προσθήκη θεραπείας με μία άλφα ιντερφερόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Άλλα φάρμακα» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για την ιντερφερόνη άλφα-2b πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

Το Ribavirin Mylan με τροφές και ποτά

Το Ribavirin Mylan πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Βλέπε παράγραφο 3.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Εάν είστε **έγκυος**, δεν πρέπει να πάρετε το Ribavirin Mylan. Το Ribavirin Mylan μπορεί να βλάψει πολύ το αγέννητο παιδί σας (έμβρυο).

Και οι θήλεις και οι άρρενες ασθενείς πρέπει να παίρνουν **ειδικές προφυλάξεις** στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- **Κορίτσι ή γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία:
Πρέπει να έχετε μία αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- **Άνδρες**
Μην έχετε ερωτική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος, αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.
Εσείς ή η θήλυ σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Ribavirin Mylan»).

Θηλασμός

Εάν είστε γυναίκα που **θηλάζει**, δεν πρέπει να πάρετε το Ribavirin Mylan. Διακόψτε το θηλασμό πριν αρχίσετε να παίρνετε το Ribavirin Mylan.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Ribavirin Mylan δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές. Παρ' όλα αυτά, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές. Συνεπώς, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές εάν αισθανθείτε κόπωση, νύστα ή σύγχυση από αυτή τη θεραπεία.

Το Ribavirin Mylan περιέχει λακτόζη

Κάθε σκληρό καινάκιο Ribavirin Mylan περιέχει μία μικρή ποσότητα **λακτόζης**.

Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε **δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα**, συζητήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Ribavirin Mylan

Γενικές πληροφορίες για τη λήψη του Ribavirin Mylan:

Εάν το παιδί το οποίο φροντίζετε είναι **ηλικίας κάτω των 3 ετών**, μην το χορηγήσετε.

Πάντα να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη και πάρτε το φάρμακο για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει τη σωστή δόση του Ribavirin Mylan με βάση το πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε.

Γενικές εξετάσεις αίματος θα γίνουν για τον έλεγχο του αίματος, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας.

- Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να βοηθήσουν το γιατρό σας να γνωρίζει εάν αυτή η θεραπεία αποδίδει.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει/προσαρμόσει τον αριθμό των σκληρών καψακίων που παίρνετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, να συνταγογραφήσει μία διαφορετική συσκευασία του Ribavirin Mylan, και/ή να αλλάξει τη διάρκεια λήψης της θεραπείας.
- Εάν έχετε ή αναπτύξετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, αυτή η θεραπεία θα διακοπεί.

Η συνιστώμενη δόση, σύμφωνα με το πόσο ζυγίζει ο ασθενής, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

1. Βρείτε τη γραμμή που δείχνει πόσο ζυγίζει ο ενήλικας ή το παιδί/έφηβος.
Υπενθύμιση: Εάν το παιδί είναι ηλικίας κάτω των 3 ετών, μην το χορηγήσετε.
2. Διαβάστε κατά μήκος της ίδιας γραμμής για να δείτε πόσα σκληρά καψάκια να πάρετε.
Υπενθύμιση: Εάν οι οδηγίες του γιατρού σας είναι διαφορετικές από τις ποσότητες στον παρακάτω πίνακα, ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας.
3. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη δόση, ρωτήστε το γιατρό σας.

Ribavirin Mylan για από του στόματος χρήση - δόση βάσει σωματικού βάρους		
Εάν ο ενήλικας ζυγίζει (kg)	Συνήθης ημερήσια δόση Ribavirin Mylan	Αριθμός καψακίων 200 mg
< 65	800 mg	2 καψάκια το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
65 – 80	1.000 mg	2 καψάκια το πρωί και 3 καψάκια το βράδυ
81 – 105	1.200 mg	3 καψάκια το πρωί και 3 καψάκια το βράδυ
> 105	1.400 mg	3 καψάκια το πρωί και 4 καψάκια το βράδυ
Εάν το παιδί/έφηβος ζυγίζει (kg)	Συνήθης ημερήσια δόση Ribavirin Mylan	Αριθμός καψακίων 200 mg
47 - 49	600 mg	1 καψάκιο το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
50 - 65	800 mg	2 καψάκια το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
> 65	βλ. τη δόση για ενήλικες και τον αντίστοιχο αριθμό σκληρών καψακίων	

Να λαμβάνετε τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε από το στόμα με νερό και κατά τη διάρκεια του γεύματός σας. Μη μασάτε τα σκληρά καψάκια. Για παιδιά ή εφήβους που δεν μπορούν να καταπιούν ένα σκληρό καψάκιο, είναι διαθέσιμο ένα πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.

Υπενθύμιση: Το Ribavirin Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Για πλήρη ενημέρωση βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε την παράγραφο «Πώς να πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για την ιντερφερόνη άλφα-2b.

Το φάρμακο ιντερφερόνη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Ribavirin Mylan μπορεί να προκαλέσει ασυνήθιστη αίσθηση κόπωσης. Εάν κάνετε μόνος σας την ένεση αυτού του φαρμάκου ή εάν χορηγείτε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε την πριν την κατάκλιση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ribavirin Mylan από την κανονική
Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ribavirin Mylan

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, λάβετε/χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε το ταχύτερο δυνατόν κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για την ιντερφερόνη άλφα-2b.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Παρ' όλο που μπορεί να μην εμφανισθούν όλες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική παρακολούθηση.

Ψυχιατρικές και από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν λαμβάνουν ριμπαβιρίνη σε θεραπεία συνδυασμού με μια ιντερφερόνη και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύξουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Αύξηση και ανάπτυξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αυξήθηκαν ή δεν κέρδισαν βάρος τόσο όσο αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 1-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος βήχας, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, λιποθυμία,
- σύγχυση, αίσθημα κατάθλιψης, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- αισθήματα μωδιάσματος ή μυρμηκιάσεων,
- διαταραχές του ύπνου, της σκέψης ή της συγκέντρωσης,
- σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα ή ομοιάζοντα με πίσσα κόπρανα, αίμα στα κόπρανα ή στα ούρα, πόνος στη μέση ή στα πλευρά, επώδυνη ή δυσχερής ούρηση,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας,
- πυρετός ή ρίγη που εμφανίζονται μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας,
- προβλήματα με την όρασή σας ή την ακοή σας,
- σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ερύθημα.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τον συνδυασμό του Ribavirin Mylan και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης **σε ενήλικες**:

Πολύ συχνές: μπορεί να προσβάλλουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση σε ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- δυσκολία στη συγκέντρωση, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου,
- βήχας, ξηροστομία, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος),
- διάρροια, ζάλη, πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, ναυτία, τρέμουλο, ρίγη, ιογενής λοίμωξη, έμετος, αδυναμία,
- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, στομαχικός πόνος,
- ξηροδερμία, ερεθισμός, πόνος ή ερυθρότητα στη θέση της ένεσης, τριχόπτωση, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

Συχνές: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10 άτομα

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης, μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα), περίσσεια σακχάρου ή ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, σοβαρή αναιμία,
- μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, κλάμα, διέγερση, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρικότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετική συμπεριφορά, οργή, αίσθηση σύγχυσης, έλλειψη ενδιαφέροντος, διανοητική διαταραχή, αλλαγές στη διάθεση, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας, αίσθημα υπνηλίας, διαταραχές ύπνου, έλλειψη ενδιαφέροντος για ερωτική επαφή ή ανικανότητα, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής),
- θάμψη ή μη φυσιολογική όραση, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, αλλαγές στην ακοή ή στη φωνή σας, κούραση στα αυτιά, λοίμωξη του ωτός, πόνος στα αυτιά, επιχείλιος έρπης (έρπης απλός) ή αλγία στη γεύση, απώλεια γεύσης, ούλα που αιμορραγούν ή στοματικά έλκη, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, έλκη γλώσσας, φλεγμονώδη ούλα, οδοντικό πρόβλημα, ημικρανία, λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινική αιμορραγία, μη παραγωγικός βήχας, γρήγορη ή δύσκολη αναπνοή, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, ούλα, οδοντική διαταραχή,
- καρδιακό φύσημα (μη φυσιολογικοί ήχοι καρδιακού χτύπου), θωρακικός πόνος ή δυσφορία, αίσθημα λιποθυμίας, αίσθημα αδιαθεσίας, έξαψη, αυξημένη εφίδρωση, δυσανεξία στη ζέστη και υπερβολική εφίδρωση, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, εντερικά αέρια (φούσκωμα), αυξημένη όρεξη, ερεθισμένο παχύ έντερο, ερεθισμός του προστάτη, ίκτερος (κίτρινο δέρμα), χαλαρά κόπρανα, πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, διογκωμένο συκώτι, στομαχική διαταραχή, συχνή ανάγκη για ούρηση, αυξημένη ποσότητα ούρων σε σχέση με τη συνηθισμένη, ουρολοίμωξη, μη φυσιολογικά ούρα,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονες και πόνερα έμμηνες ρύσεις, επώδυνη έμμηνος ρύση, διαταραχή των ωοθηκών ή του κόλπου, αιμοδοδυνία, πρόβλημα στύσης, ανώμαλη υφή τριχώματος, ακμή, αρθρίτιδα, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδεις, κόκκινο, κνησμώδεις και ξηρό δέρμα με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), κνίδωση, αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, διαταραχή όνυχα, μυϊκοί σπασμοί, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, άλγος μέλους, πόνος στη θέση της ένεσης, πόνος στις αρθρώσεις, τρεμάμενα χέρια, ψωρίαση, πρησμένα ή διογκωμένα χέρια και αστράγαλοι, ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, διογκωμένο πρόσωπο, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τεντωμένοι μύες, όγκος (μη καθορισμένος), αστάθεια στο βάδισμα, υδατική διαταραχή.

Οχι συχνές: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 100 άτομα

- ακούσματα ή οπτικές εικόνες που δεν υπάρχουν,

- καρδιακή προσβολή, προσβολή πανικού,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο,
- φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά, σακχαρώδης διαβήτης,
- μυϊκή αδυναμία.

Σπάνιες: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- επιληπτική κρίση (σπασμοί),
- πνευμονία,
- ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεφρικά προβλήματα,
- σκουρόχρωμα ή αιματηρά κόπρανα, έντονος κοιλιακός πόνος,
- σαρκοείδωση (μία νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων),
- αγγειίτιδα.

Πολύ σπάνιες: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10.000 άτομα

- αυτοκτονία.
- εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- μανία (υπερβολικός ή ανεξήγητος ενθουσιασμός),
- περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εξωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), περικαρδιακή συλλογή [μία συγκέντρωση υγρού που αναπτύσσεται ανάμεσα στο περικάρδιο (το εξωτερικό τοίχωμα της καρδιάς) και την ίδια την καρδιά].
- αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το συνδυασμό του Ribavirin Mylan και ενός προϊόντος ιντερφερόνης άλφα-2b **σε παιδιά και εφήβους:**

Πολύ συχνές: μπορεί να προσβάλλουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθρών κυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση στα ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα),
- αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- διάρροια, ζαλάδα, πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, απώλεια ή αύξηση της όρεξης, απώλεια βάρους, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος), πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), τρέμουλο, ρίγη, στομαχικός πόνος, έμετος,
- εξοδερμία, τριχόπτωση, ερεθισμός, πόνος ή ερυθρότητα στη θέση της ένεσης, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

Συχνές: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10 άτομα

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια (που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία),
- περίσσεια τριγλυκεριδίων στο αίμα, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρική κατάσταση, δυσανεξία στη ζέση και υπερβολική εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμο),
- διέγερση, οργή, επιθετική συμπεριφορά, διαταραχή συμπεριφοράς, δυσκολία συγκέντρωσης, συναισθηματική αστάθεια, λιποθυμία, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, αίσθηση ψυχρού, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα ανησυχίας, αίσθημα υπνηλίας, έλλειψη ενδιαφέροντος ή προσοχής, αλλαγές

στη διάθεση, πόνος, κακή ποιότητα ύπνου, υπνοβασία, απόπειρα αυτοκτονίας, δυσκολία στον ύπνο, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,

- βακτηριακές λοιμώξεις, κοινό κρυολόγημα, μυκητιασικές λοιμώξεις, μη φυσιολογική όραση, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, λοίμωξη του ωτός, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, αλλαγή στη γεύση, αλλαγές στη φωνή σας, επιχείλιος έρπης, βήχας, φλεγμονώδη ούλα, ρινορραγία, ερεθισμός της μύτης, πόνος του στόματος, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), γρήγορη αναπνοή, αναπνευστικές λοιμώξεις, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, παρμός, στοματικά έλκη, έλκη γλώσσας, μπουκωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει, πονόλαιμος, πόνος στα δόντια, οδοντικό απόστημα, διαταραχή οδόντος, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), αδυναμία,
- θωρακικός πόνος, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία,
- παλινδρόμηση οξέος, οσφυαλγία, ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου, δυσκολία κατά, γαστροοισοφαγική ή ορθική διαταραχή, ακράτεια, αυξημένη όρεξη, φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, στομαχική διαταραχή, χαλαρά κόπρανα,
- διαταραχές στην ούρηση, ουρολοίμωξη,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονες και παρατεταμένες έμμηνες ρύσεις, διαταραχή του κόλπου, φλεγμονή του κόλπου, πόνος στους όρχεις, ανάπτυξη χαρακτηριστικών του ανδρικού σώματος,

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- ακμή, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδεις, κόκκινο, κνησμώνες και ξηρό δέρμα με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση στη μυϊκή κίνηση, τεντωμένοι μύες, ερεθισμός ή κνησμός στη θέση της ένεσης, πόνος στα άκρα, διαταραχή όνυχα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, χλωμό δέρμα, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδώδεις αλλοιώσεις, τρεμάμενα χέρια, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, δυσχρωματισμός δέρματος, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, πληγή στο δέρμα, διόγκωση λόγω του σχηματισμού περίσσειας νερού, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τρέμουλο, όγκος (μη καθορισμένος).

Οχι συχνές: μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 100 άτομα

- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης,
- αιμορραγία του βλεννογόνιου υμένα που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, θαμπή όραση, υπνηλία, δυσανεξία στο φως, κνησμός μάτια, άλγος προσώπου, φλεγμονώδη ούλα,
- θωρακική δυσφορία, δυσκολία στην αναπνοή, λοίμωξη του πνεύμονα, ρινική δυσφορία, πνευμονία, συριγμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- διογκωμένο συκώτι,
- επώδυνη έμμηνος ρύση,
- κνησμώνες πρωκτική περιοχή (οξυουρίαση ή ασκαριδίαση), φλυκταινώδεις εξάνθημα (έρπης), μειωμένη ευαισθησία στην αφή, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος στο δέρμα, ερυθρότητα, αποφλοίωση του δέρματος, ερυθρότητα, διόγκωση.

Η απόπειρα να βλάψετε τον εαυτό σας έχει επίσης αναφερθεί σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

Το Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- απλαστική αναιμία, αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (μία κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων): αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν αναιμία, κόπωση και έλλειψη ενέργειας,
- παραισθήσεις,
- λοίμωξη του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- σοβαρά εξανθήματα τα οποία μπορεί να σχετίζονται με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και σε άλλους βλεννογόνιους υμένες (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σχηματισμός φλυκταινών και αποφλοίωση της ανώτερης στοιβάδας του δέρματος).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το συνδυασμό του Ribavirin Mylan και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης:

- μη φυσιολογικές σκέψεις, άκουσμα ή ενόραση εικόνων που δεν υπάρχουν, μεταβληθείσα ψυχική κατάσταση, αποπροσανατολισμός,
- αγγειοοίδημα (διόγκωση των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, ή του λαιμού η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μία αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των ώτων, τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό),
- βρογχόσπασση και αναφυλαξία (μία σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), συνεχής βήχας,
- οφθαλμικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης βλάβης του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο του οφθαλμού και βαμβακοειδείς κηλίδες (λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή),
- διογκωμένη κοιλιακή περιοχή, καύσος στομάχου, δυσκολία στην κένωση ή επώδυνη κένωση,
- αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, μώλωπες, έντονος πόνος σε κάποιο άκρο, πόνος κάτω άκρου ή μηρού, απώλεια εύρους κινητικότητας, δυσκαμψία, σαρκοειδωση (μία νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων, αλλοιώσεις δέρματος και διογκωμένους αδένες).

Το Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- σκούρα, θολά ή μη φυσιολογικού χρώματος ούρα,
- δυσκολία στην αναπνοή, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, θωρακικό άλγος, πόνο κάτω αριστερού βραχίονα, πόνο στη γνάθο,
- απώλεια συνείδησης,
- απώλεια χρήσης, πτώση ή απώλεια της δύναμης των μυών του προσώπου, απώλεια της αίσθησης,
- απώλεια όρασης.

Εσείς ή αυτός που σας φροντίζει θα πρέπει να επικοινωνήσει αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Για τους ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV που παίρνουν Ribavirin Mylan σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και αιματολογικών ανωμαλιών (μείωση των ερυθροκυττάρων ή των λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που καλούνται αιμοπετάλια).

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί με το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη HCV/HIV: στοματική καντιντίαση, μεταβολές στην ποσότητα και στην κατανομή του λίπους στο σώμα, μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων, μειωμένη όρεξη, αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (ένα ένζυμο που παράγεται από το ήπαρ, το οποίο σχετίζεται με πρόωγη βλάβη των ηπατικών κυττάρων), οσφυαλγία, αυξημένες ποσότητες αμυλάσης (ένα ένζυμο που βρίσκεται στο αίμα και γαλακτικού οξέος, ηπατίτιδα, αυξημένη λιπάση (το απαραίτητο ένζυμο για την απορρόφηση και πέψη των θρεπτικών συστατικών στο έντερο) και άλγος μέλους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ribavirin Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη ή στην κυψέλη με το ΛΗΞΗ ή το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε τις φιάλες σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για καψάκια συσκευασμένα σε κυψέλες.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση των καψακίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ribavirin Mylan

- Η δραστική ουσία είναι η ριμπαβιρίνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης
- Τα άλλα συστατικά είναι καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει ζελατίνη και διοξείδιο τιτανίου (E171). Η τυπωμένη ένδειξη στο κέλυφος του καψακίου περιέχει κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, χρωστικούς παράγοντες (E172, E132, E171).

Εμφάνιση του Ribavirin Mylan και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το σκληρό καψάκιο Ribavirin Mylan είναι ένα λευκό, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο με τυπωμένη ένδειξη από πράσινο μελάνι.

Το σκληρό καψάκιο Ribavirin Mylan διατίθεται σε διαφορετικά μεγέθη συσκευασιών:

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE), η οποία κλείνεται με ένα βιδωτό καπάκι ασφαλείας για παιδιά (CR, child-resistant) από πολυπροπυλένιο (PP).
Συσκευασίες των 84, 112, 140 και 168 καψακίων.

Κυψέλες:

Χάρτινη συσκευασία που περιέχει 56 ή 168 σκληρά καψάκια σε κυψέλες από PVC/Aclar – Φύλλο αλουμινίου

Κυψέλες μονάδας δόσης:

Χάρτινη συσκευασία που περιέχει 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PVC/Aclar – Φύλλο αλουμινίου

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το μέγεθος συσκευασίας που είναι καλύτερο για εσάς.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Lafarbaubach Industrial Estate,
Teddington,
Weybridge, NP22 3AA
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

България

Generics [UK] Ltd

Тел.: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50

(Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS

Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories

Tel: 1800 272 275

or +353 (0)1 432 2250

Ísland

Mylan AB

Sím: + 46 8-555 227 50

(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd

Lietuva

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd

Tél/Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V

Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50

(Sweden)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.

Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd

Tél: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων της
Άδειας Κυκλοφορίας

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ΕΠΠΑ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Ριμπαβιρίνη, τα επιστημονικά πορίσματα έχουν ως εξής:

Η παρούσα PSUSA (Periodic Safety Update Single Assessment) καλύπτει μια περίοδο ενός έτους με Καταληκτική ημερομηνία έως τις 24 Ιουλίου 2013.

Ο ΚΑΚ κατέθεσε την αξιολόγηση ενός σήματος σχετικά με την υπέρχρωση γλώσσας, όπως ζητήθηκε στην προηγούμενη ΕΠΠΑ του Ribavirin. Ο αριθμός των περιστατικών μελάγχρωσης γλώσσας που έχουν αναφερθεί έως σήμερα με τη ριμπαβιρίνη και/ή την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, αν και ορισμένα από αυτά είναι ανεπαρκώς τεκμηριωμένα, είναι σημαντικός. Σε εκθέσεις περιστατικών της βιβλιογραφίας μια θετική υποχώρηση της πρόκλησης (positive dechallenge) (με αργή υποχώρηση των συμπτωμάτων) αναφέρθηκε γενικά μετά από τον τερματισμό της αντιικής θεραπείας, γεγονός που είναι υπέρ της υπαιτιότητας του φαρμάκου. Η αξιολόγηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η διπλή θεραπεία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη μπορεί να προκαλέσει μελάγχρωση γλώσσας. Συνεπώς, η PRAC συνιστά να συμπεριληφθεί αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ των από στόματος φαρμακοτεχνικών μορφών των προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Επιπλέον, σημειώθηκε ότι οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες όλων των προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη: εμβοές, υπόταση, αγγειίτιδα και εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε να συμπεριληφθούν αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου στις πληροφορίες των προϊόντων εκείνων που δεν τις περιλαμβάνουν.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα που συνάγονται από την PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων των Αδειών Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Ριμπαβιρίνη, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία Ριμπαβιρίνη είναι εννοϊκή, υπό την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες του προϊόντος υπόκεινται στις προτεινόμενες αλλαγές.

Η CHMP συνιστά να τροποποιηθούν οι όροι των Αδειών Κυκλοφορίας.