

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Medicinal product no longer authorised

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ribavirin BioPartners 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Ribavirin BioPartners съдържа 200 mg рибавирин (*ribavirin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, бели, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ribavirin BioPartners е предназначен за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни, деца над 3-годишна възраст и юноши и трябва да бъде използван само като част от комбинирана схема с интерферон алфа-2b. Рибавирин не трябва да се използва като монотерапия.

Няма данни за безопасността и ефикасността при употреба на рибавирин с други форми на интерферон (т.е. различни от алфа-2b).

Нелекувани пациенти

Възрастни пациенти: Ribavirin BioPartners е показан, в комбинация с интерферон алфа-2b, за лечение на възрастни пациенти с всички видове хроничен хепатит С освен генотип 1, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, с повишена аланин аминотрансфераза (ALT), които са позитивни за наличие на хепатит С-вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-РНК) (вж. точка 4.4).

Деца над 3-годишна възраст и юноши: Ribavirin BioPartners е показан в комбинирана схема с интерферон алфа-2b за лечение на деца на 3 годишна възраст и по-възрастни и юноши с всякакви типове хроничен хепатит С, с изключение на генотип 1, нелекувани до момента, без чернодробна декомпенсация и в чийто серум се открива HCV-РНК.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че комбинираното лечение може да доведе до изоставане в растежа.

Обратимостта в забавянето на растежа не е сигурна. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Пациенти с предшестващо лечение

Възрастни пациенти: Ribavirin BioPartners е показан, в комбинация с интерферон алфа-2b, за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които преди това са отговорили (с нормализиране на ALT в края на лечението) на монотерапия с интерферон алфа, но при които е установен рецидив (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Ribavirin BioPartners трябва да се използва в комбинация с интерферон алфа-2b.

Моля вижте също така кратката характеристика на продукта (КХП) на интерферон алфа-2b за конкретна информация за предписване за дадения продукт.

Доза, която трябва да се приложи

Дозата на Ribavirin BioPartners зависи от телесното тегло на пациента. Таблетките Ribavirin BioPartners трябва да се приемат перорално два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

Възрастни пациенти:

Дозата Ribavirin BioPartners се определя въз основа на телесното тегло на пациента (Таблица 1).

Ribavirin BioPartners трябва да се използва в комбинация с интерферон алфа-2b (3 милиона международни единици [MIU] три пъти седмично). Изборът на схема за комбиниране на лечението се прави в зависимост от индивидуалните особености на пациента. Схемата на лечение трябва да се подбере в зависимост от очакваните ефикасност и безопасност при всеки конкретен пациент (вж. точка 5.1).

Телесно тегло (kg)	Дневна доза Ribavirin BioPartners	Брой филмирани таблетки от 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1 000 mg	5 ^b
81 - 105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 сутрин и 2 вечер

b: 2 сутрин и 3 вечер

c: 3 сутрин и 3 вечер

d: 3 сутрин и 4 вечер

Ribavirin BioPartners филмирани таблетки в комбинация с интерферон алфа-2b:

Въз основа на резултатите от клинични изпитвания се препоръчва лечението да продължи поне шест месеца. По време на тези клинични изпитвания, при които пациентите са лекувани в продължение на една година, при пациенти, при които на шестия месец не е бил постигнат вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване), вероятността за постигане на траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване на шестия месец след края на лечението) е била малка.

Продължителност на лечението – Нелекувани пациенти

- Генотипове различни от 1: Решението за продължаване на лечението до 1 година при пациенти, които са негативни за HCV-РНК на шестия месец от началото на лечението, трябва да се взема въз основа на други прогностични фактори (напр. възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Продължителност на лечението – Повторно лечение

- Генотип 1: При пациенти, които на шестия месец от началото на лечението са негативни за HCV РНК, лечението трябва да продължи още шест месеца (т.е. до обща продължителност 1 година).
- Всички останали генотипи: Решението за продължаване на лечението до 1 година при пациенти, които са негативни за HCVРНК на шестия месец от началото на лечението, трябва да се вземе въз основа на други прогностични фактори (напр. възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Деца на 3-годишна възраст и по-големи и юноши:

Забележка: За пациенти с тегло < 47 kg или такива, които не могат да поглъщат таблетките се предлага рибавирин перорален разтвор и трябва да се използва, ако е подходящо.

При деца и юноши дозата Ribavirin BioPartners се определя в зависимост от телесното тегло, а за интерферон алфа-2b – в зависимост от телесната повърхност.

Доза, която трябва да се приложи при комбинираното лечение с интерферон алфа-2b:

В клиничните проучвания на тази група пациенти са използвани рибавирин и интерферон алфа-2b в дози съответно 15 mg/kg/дневно и 3 милиона международни единици (MIU)/m² три пъти седмично (Таблица 2).

Телесно тегло (kg)	Дневна доза Ribavirin BioPartners	Брой филмирани таблетки от 200 mg
47 - 49	600 mg	3 таблетки ^a
50 - 65	800 mg	4 таблетки ^b
> 65	Виж таблицата за дозиране при възрастни (Таблица 1)	

^a1 сутрин, 2 вечер

^b2 сутрин, 2 вечер

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 2 или 3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Корекция на дозата за всички пациенти

Ако по време на лечението с рибавирин и интерферон алфа-2b се развият сериозни нежелани реакции или отклонения в лабораторните показатели, дозата на всеки продукт трябва да се коригира до изчезване на нежеланите реакции. В хода на клиничните изпитвания са разработени препоръки за корекция на дозата (вж. Препоръки за корекция на дозата, **Таблица 3**). Тъй като комплайнсът може да е от голямо значение за резултата от лечението, дозата трябва да е максимално близка до препоръчаната стандартна доза. Не може да се изключи потенциален негативен ефект на понижаването на дозата на рибавирин върху ефикасността.

Лабораторни показатели	Намалете само дневната доза на Ribavirin BioPartners (вж. забележка 1), ако:	Намалете само дозата на интерферон алфа-2b (вж. забележка 2) ако:	Прекратете комбинираното лечение при достигане на стойности под долнограничните **
Хемоглобин	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Възрастни: хемоглобин при: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване Деца и подрастващи: не е приложимо (вж. точка 4.4)	Понижение на хемоглобина с ≥ 2 g/dl през който и да е 4-седмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата)		< 12 g/dl след 4-седмичен период на коригираната доза
Левкоцити	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Неутрофилни гранулоцити	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	-	< $50 \times 10^9/l$ (възрастни) < $70 \times 10^9/l$ (деца и юноши)	< $25 \times 10^9/l$ (възрастни) < $50 \times 10^9/l$ (деца и юноши)

Билирубин – директен	-	-	2,5 x ГГН*
Билирубин – индиректен	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (възрастни) > 5 mg/dl (над 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b),
Серумен креатинин	-	-	> 2,0 mg/dl
Креатининов клирънс	-	-	Прекратете приема на Ribavirin BioPartners ако CrCl < 50 ml/минута
Аланин аминотрансфераза (ALT) или Аспартат аминотрансфераза (AST)	-	-	2 x изходната стойност и > 10 x ГГН* или 2 x изходната стойност и > 10 x ГГН*

* Горна граница на нормата.

** Вижте КХП за интерферон алфа-2b за корекция на дозата и за прекратяване.

Забележка 1: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на Ribavirin BioPartners е с 200 mg/ден (с изключение на пациенти, които получават 1 400 mg, при които намалението на дозата е с 400 mg/ден). Ако е необходимо, 2-то намаление на дозата на Ribavirin BioPartners е с още 200 mg/ден. Пациентите, при които дозата на Ribavirin BioPartners е намалена на 600 mg дневно, приемат една таблетка от 200 mg сутрин и две таблетки от 200 mg вечер.

При деца и юноши, лекувани с Ribavirin BioPartners плюс интерферон алфа-2b, намалете дозата на рибавирин до 7,5 mg/kg/ден.

Забележка 2: При възрастни пациенти, деца и юноши, лекувани с Ribavirin BioPartners плюс интерферон алфа-2b, намалете дозата на интерферон алфа-2b наполовина.

Специални популации

Приложение при бъбречно увреждане: при пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин е променена, поради намалението на привидния креатининов клирънс при тези пациенти (вж. точка 5.2). Поради това, при всички пациенти преди започване на лечението с рибавирин се препоръчва да се оцени бъбречната функция. Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min не трябва да бъдат лекувани с рибавирин (вж. точка 4.3). Пациенти с увредена бъбречна функция трябва да бъдат внимателно проследявани във връзка с риск от развитие на анемия. При повишаване на стойността на серумния креатинин > 2,0 mg/dl (Таблица 3), лечението с Ribavirin BioPartners и интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Приложение при чернодробно увреждане: Не е установено фармакокинетично взаимодействие между рибавирин и чернодробната функция (вж. точка 5.2). Следователно при лечение на пациенти с чернодробна недостатъчност не е необходима корекция на дозата на рибавирин. Употребата на рибавирин е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане или декомпенсирана цироза (вж. точка 4.3).

Приложение при пациенти в старческа възраст (≥ 65-годишна възраст): Изглежда, че фармакокинетиката на рибавирин не се променя значимо с напредване на възрастта. Все пак

при тези пациенти, както и при по-млади, преди започване на лечението с рибавирин трябва да се оцени бъбречната функция (вж. точка 5.2).

Приложение при пациенти под 18 години: При деца на възраст 3 години и по-възрастни и юноши рибавирин може да се прилага в комбинация с интерферон алфа-2b. Изборът на лекарствената форма зависи от индивидуалните особености на пациента (вж. точка 4.1). Няма данни за безопасността и ефикасността на рибавирин в комбинация с други форми на интерферон (т.е. различни от алфа-2b) при тези пациенти.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция: При пациенти, приемащи нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) едновременно с рибавирин и интерферон алфа-2b, рискът от развитие на митохондриална токсичност, лактацидоза или чернодробна декомпенсация може да е увеличен (вж. точка 4.4). Моля, консултирайте се и с информацията и за останалите прилагани антиретровирусни лекарствени продукти.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Бременност (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3) При жени в детородна възраст не трябва да се започва лечение с Ribavirin BioPartners, ако непосредствено преди това не е получен отрицателен резултат от тест за бременност.
- Кърмене.
- Анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните шест месеца (вж. точка 4.4).
- Пациенти с тежки, инвалидизиращи заболявания.
- Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, с креатининов клирънс < 50 ml/минута и/или на хемодиализа.
- Тежко чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) или декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).
- Започването на лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b е противопоказано при пациенти с HCV/HIV и чернодробна цироза със скор по Child-Pugh ≥ 6 .

Деца и юноши:

- Съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, особено тежка депресия, суицидна идеация или опит за самоубийство.

Поради едновременното лечение с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b:

- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС):

При пациенти на комбинирано лечение с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b са наблюдавани тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, особено депресии, суицидна идеация и опити за самоубийство, включително след спиране на лечението, главно през 6-месечния период на проследяване. При деца и юноши, лекувани с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b, суицидна идеация и опити за самоубийство по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване след спиране на лечението са съобщавани по-често в сравнение с възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност и сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога спрямо други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване, промяна в мисловната дейност са наблюдавани при лечение с алфа-интерферони. Пациентите трябва да се следят стриктно за признаци или симптоми на психични нарушения. Ако такива се развият, лекарят водещ лечението, трябва да има предвид, че тези нежелани реакции могат да бъдат

сериозни и трябва да се обмисли необходимостта от адекватна терапия. Ако психичната симптоматика персистира или се влошава, или пациентът развие суицидни помисли се препоръчва спиране на лечението с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b и наблюдение на пациента с психиатрично лечение, ако такова е необходимо.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова: Ако се прецени, че лечението с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b е необходимо при възрастни пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, то трябва да се започне само след като е осигурено подходящо индивидуално диагностициране и лечение на психичното заболяване.

Употребата на рибавирин и интерферон алфа-2 или ПЕГ-интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, при лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни при деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15 персентила понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата, въпреки че са минали повече от 5 години след лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца:

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, обратимостта на което не е сигурна.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето като данни за прогресия на болестта (най-вече фиброза), коморбидитет, който може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на болестта (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Резултатите от клиничните изпитвания са показали, че рибавирин не е ефикасен като монотерапия и рибавирин не трябва да се прилага самостоятелно. Безопасността и ефикасността на комбинираното лечение са установени само при едновременното приложение на рибавирин с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, инжекционен разтвор.

На всички пациенти в избраните проучвания за лечение на хроничен хепатит С е била направена чернодробна биопсия, преди да бъдат включени, но в определени случаи (т.е. пациенти с генотип 2 и 3), е възможно лечението да се започне и без хистологично

потвърждение. Дали е необходимо да се прави чернодробна биопсия преди започване на лечението трябва да се съобрази с одобрените съвременни препоръки за лечение.

Хемолиза: При клиничните изпитвания, при 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с комбинация от рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е било наблюдавано понижаване на хемоглобина до < 10 g/dl. Макар рибавирин да няма директни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, свързаната с рибавирин анемия може да доведе до влошаване на сърдечната функция, екзацербация на симптомите на коронарна съдова болест, или и двете. Поради това рибавирин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване (вж. точка 4.3). Преди започване на лечението сърдечният статус трябва да бъде оценен, а по време на лечението трябва да бъде следен клинично; в случай на влошаване лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдова система: Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предшествващи или настоящи ритъмни нарушения трябва да бъдат под строг контрол. При пациентите с предшествващи сърдечни заболявания се препоръчва преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Сърдечните аритмии (главно надкамерни) обикновено се повлияват от конвенционална терапия, но може да се наложи прекратяване на лечението. Няма данни при деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

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

Очни промени: Рибавирин се използва в комбинация с алфа-интерферони. При лечение в комбинация с алфа-интерферони има съобщения за редки случаи на ретинопатия, включително и кръвоизливи в ретината, ретинални ексудати, оток на папилата, невропатия на зрителния нерв и оклузия на централната ретинална артерия или венозна оклузия, които могат да доведат до загуба на зрението. На всички пациенти трябва да се прави първоначален очен преглед. На всеки пациент, който се оплаква от нарушение на зрението, трябва веднага да бъде направен обстоен очен преглед. При пациенти с предшествващи нарушения на зрението (напр. при диабет или хипертонична ретинопатия) комбинираното лечение с алфа-интерферон трябва да бъде съпътствано от периодични очни прегледи. Комбинираното лечение с алфа-интерферон трябва да се преустанови, ако състоянието се влоши или се появят нови нарушения на зрението.

Чернодробна функция: Всеки пациент, при който в хода на лечението се развият значими нарушения на чернодробната функция, трябва да бъде под строг контрол. Лечението трябва да бъде спряно при пациенти, при които се установи нарушение на хемостазата, тъй като то може да показва чернодробна декомпенсация.

Възможност за екзацербация на имunosупресията: В литературата се съобщава за панцитопения и потискане на костния мозък, проявяващи се 3 до 7 седмици след приложение на ПЕГ-интерферон и рибавирин едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима в рамките на 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не се проявява отново при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

Допълнително проследяване на функцията на щитовидната жлеза, специфично за деца и юноши:

Приблизително 12 до 21 % от децата, лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b (пегилиран и непегилиран) са развили повишаване на тиреотропния хормон (ТТХ). Други приблизително 4 % са имали преходно понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с интерферон алфа-2b трябва да изследва ТТХ и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с интерферон алфа-2b (пегилиран и непегилиран)

може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на ТТХ в границите на нормата. По време на лечението с рибавирин и интерферон алфа-2b и по време на лечението с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b са били наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки три месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез ТТХ).

НСV/HIV коинфекция:

Митохондриална токсичност и лактацидоза:

При HIV-положителни пациенти, които са коинфектирани с HCV и се лекуват с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI) (особено ddI и d4T), трябва да се подхожда с повишено внимание, ако при тях се провежда и лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b. При HIV-позитивните пациенти, особено тези на включваща NRTI схема, при едновременно приемане на рибавирин, лекарят трябва внимателно да следи за белези на митохондриална токсичност и лактацидоза. В частност:

- едновременното приложение на Ribavirin BioPartners и диданозин не се препоръчва, поради риска от развитие на митохондриална токсичност (вж. точка 4.5).
- едновременното приложение на Ribavirin BioPartners и ставудин трябва да се избягва, поради риска от страна на двата лекарствени продукта за развитие на митохондриална токсичност.

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

Пациентите с коинфекция и напреднала цирроза, които са на високо активна антиретровирусна терапия (highly active anti-retroviral therapy - HAART) може да са с повишен риск от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони, самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти. Други изходни фактори при пациенти с коинфекция, които могат да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация са лечение с диданозин и повишени серумни концентрации на билирубин.

Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (ARV) и анти-HCV лекарствени продукти трябва да бъдат под строг контрол, като се следи скорът по Child-Pugh по време на лечението. При пациенти, които развиват чернодробна декомпенсация, лечението за HCV трябва незабавно да бъде прекратено, а ARV терапията да бъде преразгледана.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция:

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

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

Пациенти с нисък брой на CD4:

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

Моля, консултирайте се със съответната Кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните, специфични за всеки един лекарствен продукт токсични прояви и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриване на профилите на токсичност на тези лекарства с Ribavirin BioPartners и ПЕГ-интерферон алфа-2b.

Нарушения от страна на зъбите и пародонта: При пациенти на комбинирана терапия с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b има данни за нарушения от страна на зъбите и пародонта, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това, ксеростомията в хода на продължителното лечение с комбинация на рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение, някои пациенти може да имат повръщане. При проява на подобна реакция трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания: Преди започване на лечението, при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина [ПМК], диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, серумен креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина). Преди започване на лечението с рибавирин, като препоръчителни гранични стойности може да приемат следните стойности:

- Хемоглобин: Възрастни: ≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже)
Деца и юноши: ≥ 11 g/dl (момичета); ≥ 12 g/dl (момчета)
- Тромбоцити $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Неутрофили $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Лабораторните изследвания трябва да се правят на 2-та и 4-та седмица от началото на лечението, след което – по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-RНК (вж. точка 4.2).

За жени с детероден потенциал: Всеки месец по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края му трябва да се прави тест за бременност. Партньорките на мъже, които са на терапия, трябва да правят тест за бременност всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след края му (вж. точка 4.6).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Резултатите от *in vitro* изследвания с микрозомални препарати от черен дроб, както от човек, така и от плъх показват, че рибавирин не се метаболизира от цитохром P450. Рибавирин не инхибира ензимите на цитохром P450 системата.

От проучванията за токсичност няма данни, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Затова вероятността за P450 ензимно-свързани взаимодействия е минимална.

Поради инхибиращото действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, рибавирин може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-МТИМР). Това е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Трябва да се избягва употребата на пегилирани интерферони алфа и рибавирин едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на рибавирин с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарства трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Няма проучвания за взаимодействията на рибавирин и други лекарствени продукти, с изключение на ПЕГ-интерферон алфа-2b, интерферон алфа-2b и антиациди.

Интерферон алфа-2b: При фармакокинетично проучване с многократни дози не са били установени фармакокинетични взаимодействия между рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b.

Антиациди: Бионаличността на на 600 mg рибавирин е била намалена при едновременното приложение с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий или симетикон; AUC₀₋₁₂ намалява с 14 %. Възможно е понижаването на бионаличността в това проучване да се дължи на забавеното преминаване на рибавирин или на промяната на рН. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози: Употребата на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди може да доведе до развитието на лактацидоза. Фармакологично, рибавирин повишава нивото на фосфорилираните метаболити на пурина *in vitro*. Това може да повиши риска от развитие на лактацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Едновременното приложение на Ribavirin BioPartners и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. точка 4.4).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от терапевтичната схема, използвана за лечение на HIV, макар че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва, поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече съществуваща анемия трябва да се обмисли замяната на зидовудин в комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за зидовудин-индуцирана анемия.

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

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

В литературата са докладвани противоречиви резултати за едновременния прием на абакавир и рибавирин. Някои данни предполагат, че при пациентите с HIV/HCV коинфекция, които са на АРТ с абакавир съществува риск от понижен отговор при лечението с пегилиран интерферон/рибавирин. Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на двете лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Ribavirin BioPartners по време на бременност е противопоказана.

Предклинични данни:

- Фертилитет: При проучвания при животни е било установено, че ефектите на рибавирин върху сперматогенезата са обратими (вж. точка 5.3).
- Тератогенност: При всички подходящи проучвания на рибавирин при животни е бил установен значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал при всички животински видове, и то в дози 1/20 от препоръчаната за хора (вж. точка 5.3).
- Генотоксичност: Рибавирин индуцира генотоксичност (вж. точка 5.3).

Жени: Рибавирин не трябва да се използва по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3). При жени трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на бременност (вж. точка 5.3). Лечението с рибавирин не трябва да започва, докато не се получи отрицателен резултат от тест за бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до четири месеца след лечението; през този период всеки месец трябва да се прави рутинен тест за бременност. Ако по време на лечението или в рамките на четири месеца след края му пациентката забременее, тя трябва да бъде уведомена за значимия тератогенен риск, който носи рибавирин за фетуса.

Мъже и техните партньорки: Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на бременност на партньорките на мъже, приемащи рибавирин (вж. точки 4.3 и 5.3). Рибавирин кумулира в интрацелуларното пространство и изчистването му от организма

става много бавно. Не е известно дали съдържащият се в спермата рибавирин упражнява тератогенните или генотоксичните си ефекти върху човешкия ембрион/фетус. Въпреки че данните от 300 проспективно проследени бременности, при които бащата е приемал рибавирин не са показали повишен риск от малформации в сравнение с общата популация, нито пък развитието на някакъв специфичен тип малформации, пациентите мъже или техните партньорки, в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до 7-я месец след края на лечението с рибавирин. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив, за да се намали контакта на партньорката им с рибавирин.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рибавирин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини; прилаганите едновременно с него обаче ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b може да имат подобен ефект. Поради това пациенти, при които се появи уморяемост, сомнолентност или обърканост по време на лечението, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни пациенти:

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

Съществува голяма вероятност, профилът на безопасност да е по-добър при пациентите, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин след рецидив или лекуваните за по-кратък период от време, в сравнение с описания по-долу профил на безопасност.

Нежеланите реакции, описани в **таблица 4** са систематизирани въз основа на опита от клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти, лекувани в продължение на 1 година, както и въз основа на постмаркетингови данни. В **таблица 4** са изброени и определен брой нежелани реакции, обикновено приписвани на лечението с интерферон, но съобщавани при лечение на хепатит С (в комбинация с рибавирин). За нежелани реакции, които могат да бъдат приписвани на монотерапия с интерферони, справка се прави с КХП на ПЕГ-интерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b. В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции, за които има съобщения от клинични изпитвания или от постмаркетингово приложение на Ribavirin в комбинация с инжекционно приложение на пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусни инфекции, фарингити
Чести:	Бактериални инфекции (вкл. сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на дихателните пътища, бронхит, херпес симплекс, синусит, среден отит, ринит, инфекции на пикочните пътища
Нечести	Инфекция на мястото на инжектиране, инфекция на долните дихателни пътища

Редки:	Пневмонии*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неоплазми – неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Много редки:	Апластична анемия*
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Редки:	Саркоидоза*, ревматоиден артрит (ново появил се или влошаване на вече съществуващ)
С неизвестна честота	Синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, системен лупус еритематодес, васкулити, остри реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, дехидратация, повишен апетит, жажда
Нечести:	Захарен диабет, хипертриглицеридемия*
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, тревожност, емоционална лабилност, безсъние
Чести:	Суицидни мисли, психози, агресивно поведение, объркване, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Опити за самоубийство, пристъп на паника, халюцинации
Редки:	Биполарно разстройство*
Много редки:	Самоубийство*
С неизвестна честота:	Хомицидна идеация*, мания*, промяна в умственото състояние
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замаяване, сухота в устата, нарушена концентрация
Чести:	Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, парестезия, дисфония, загуба на вкус, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дисгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Гърчове (конвулсии)*
Много редки:	Мозъчносъдов кръвоизлив*, мозъчносъдова исхемия*, енцефалопатия*, полиневропатия*
С неизвестна честота:	Парализа на лицевия нерв, мононевропатии
Нарушения на очите:	
Чести:	Смущения в зрението, замъглено виждане, конюнктивити, дразнене на очите, болки в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези, сухота в очите

Редки:	Ретинални кръвоизливи*, ретинопатии (включително оток на макулата)*, ретинална артериална оклузия*, ретинална венозна оклузия*, неврит на зрителния нерв*, оток на папилата*, загуба на зрителна острота и стесняване на зрителното поле*, ретинални ексудати
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго, нарушения/загуба на слуха, тинитус, болка в ушите
Сърдечни нарушения:	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Кардиомиопатия*, аритмия*
Много редки:	Миокардна исхемия*
С неизвестна честота:	Перикарден излив*, перикардит*
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипертония, синкоп, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Много редки:	Периферна исхемия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Диспнея, кашлица
Чести:	Епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка, непродуктивна кашлица
Много редки:	Белодробни инфилтрати*, пневмонит*, интерстициален пневмонит*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, повръщане, гадене, коремна болка
Чести:	Улцерозен стоматит, стоматит, улцерации в устата, колит, болка в дясно подребрие, диспепсия, гастроезофагеален рефлукс*, глосит, хейлит, абдоминална дистензия, кръвене от венците, гингивит, диарични изхождания, нарушения на зъбите, констипация, флатуленция
Нечести:	Панкреатит, болка в устата
Редки:	Исхемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит*
С неизвестна честота:	Нарушения на пародонта, нарушения на зъбите
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Хепатомегалия, жълтеница, хипербилирубинемия*
Много редки:	Хепатотоксичност (включително случаи с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести:	Алопеция, пруритус, суха кожа, обрив
Чести:	Псориазис, влошаване на съществуващ псориазис, екзема, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, нощно изпотяване, хиперхидроза, дерматит, акне, фурункул, еритема, уртикария, нарушения на кожата, хематоми, повишено потене, нарушена структура на косъма, нарушения на ноктите*
Редки:	Кожна саркоидоза
Много редки:	Синдром на Stevens Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускуло-скелетни болки

Чести:	Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолиза*, миозит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, полиурия, отклонения в показателите на урината
Редки:	Бъбречна недостатъчност
Много редки:	Нефротичен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Жени: аменорея, менорагия, менструални нарушения, дисменорея, болки в гърдите, проблеми с яйчниците или влагалището. Мъже: импотентност, простатит, еректилна дисфункция Сексуални нарушения (неуточнени)*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на приложение, умора, втрисане, пирексия, грипоподобно състояние, астения, раздразнителност
Чести	Болка в гърдите, гръден дискомфорт, периферни отоци, неразположение, болка на мястото на инжектиране, необичайни усещания, жажда
Нечести:	Оток на лицето
Редки:	Некроза на мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Намаляване на теллото
Чести:	Сърдечни шумове

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

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

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

По време на клиничните изпитвания при някои пациенти, лекувани с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е било наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолиза, но стойностите са се върнали до изходните нива в рамките на четири седмици след края на лечението. От пациентите, при които е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина, много малко са развили клинична подагра и при нито един не е била необходима корекция на дозата или прекратяване на лечението.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция:

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

млечната киселина в кръвта (5 %), цитолитичен хепатит (6 %), повишаване на липазата (6 %) и болки в крайниците (6 %).

Митохондриална токсичност:

При HIV-положителни пациенти на лечение с NRTI и рибавирин за коинфекция с HCV има съобщения за развитие на митохондриална токсичност и лактацидоза (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция:

Въпреки че, при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често се е наблюдавала хематологична токсичност с неутропения, тромбоцитопения и анемия, в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко е налагала прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b съобщенията за хематологични нарушения са били по-чести, отколкото при пациенти на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. При проучване 1 (вж. точка 5.1) е било наблюдавано понижаване на абсолютния брой на неутрофилите под 500 клетки/mm^3 при 4 % (8/194) и понижаване на броя на тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ при 4 % (8/194) от пациентите на лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b. Анемия (хемоглобин $<9.4 \text{ g/dl}$) е била съобщена при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b.

Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите:

Лечението с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b е било свързано с понижаване на абсолютния брой на CD4+ клетките през първите 4 седмици без понижаване на процента на CD4+ клетките. Понижаването на броя на CD4+ клетките е било обратимо и броят им се е възстановил при редуция на дозата или след спиране на лечението. Приложението на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b не е предизвиквало забележим отрицателен ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасността при пациенти с коинфекция и CD4+ клетки $<200/\mu\text{l}$ (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната Кратка характеристика на продукта на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV терапията по отношение на очакваните, специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриващи се профили на токсичност на тези лекарства с рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b.

Деца и юноши:

В комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюденията при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин с продължителност до 48 седмици е наблюдавано изоставане в растежа, обратимостта на което не е сигурна (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж ($< 3^{\text{th}}$ персентил при 70 % от пациентите).

В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж $< 3^{\text{th}}$ персентил). Междинните данни от дългосрочно проследяваните пациенти от това изпитване показват, че при 22 % (16/74) от децата е имало понижаване на ръста с > 15 персентила, като от тях 3 (4 %) от децата са били с понижаване на ръста с > 30 персентила, въпреки че е минала повече от 1 година след края на лечението. В частност понижаването на

ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

В това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били пирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и пирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

В комбинация с интерферон алфа-2b

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, на комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че при деца съществува и специфичен проблем, а именно инхибиране на растежа и забавянето му изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяна с 9 персентила), както и персентилите на теглото (средно понижаване с 13 персентила), които са били наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44^{-ия} персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48^{-ия} персентил). Двадесет (21 %) от 97^{-те} деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20^{-те} деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, обратимостта на което не е сигурна. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца съобщенията за суицидна идеация или опит за самоубийство по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване са били по-чести, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни пациенти, така и при деца и юноши са били наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение, някои нарушения като нарушения на мястото на приложение, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална лабилност, са били по-чести при деца и юноши в сравнение с възрастни. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, обикновено в следствие на анемия и неутропения.

В Таблица 5 са изброени нежелани реакции, съобщени от двете многоцентрови клинични изпитвания при деца и юноши, лекувани с рибавирин и интерферон алфа-2b или ПЕГ-интерферон алфа-2b. В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания при деца и юноши на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b или ПЕГ-интерферон алфа-2b	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусни инфекции, фарингит

Чести:	Гъбични инфекции, бактериална инфекция, белодробна инфекция, назофарингит, стрептококов фарингит, среден отит, синусит, зъбен абсцес, грип, орален херпес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неопределени неоплазми
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система	
Много чести:	Хипотиреоидизъм
Чести:	Хипертиреоидизъм, вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, повишен апетит, понижен апетит
Чести:	Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, безсъние, емоционална лабилност
Чести:	Суицидни мисли, агресия, объркване, склонност към афективни разстройства, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, тревожност, промени в настроението, нервност, нарушения на съня, необичайни сънища, апатия
Нечести:	Необичайно поведение, потиснато настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замаяване
Чести:	Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипосестезия, хиперестезия, нарушена концентрацията, сомнолентност, нарушение на вниманието, лош сън
Нечести:	Невралгия, летаргия, психомоторна хиперактивност
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	
Чести:	Бледост, зачервяване на лицето
Нечести:	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, възпаление на носа, ринорея, кихане, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, диария, гадене
Чести:	Разязвяване на устата, улцерозен стоматит, стоматит, афтозен стоматит, диспепсия, хейлоза, глосит, гастроезофагеален рефлукс, нарушения в ректума, стомашно-чревно нарушение, запек, диарични изхождания, зъбобол, нарушения на зъбите, стомашен дискомфорт, болка в устата
Нечести:	Гингивит
Хепато-билиарни нарушения	

Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести:	Алопеция, обрив
Чести:	Пруритус, реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, хиперхидроза, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, кожна депигментация, ксеродермия, еритема, хематоми
Нечести:	Нарушения на пигментацията, атопичен дерматит, кожни екфолиации
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Чести:	Болка в крайниците, болка в гърба, мускулни контрактури
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Енурезис, нарушения в микцията, инконтиненция, протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени:</u> аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални проблеми, <u>Мъже:</u> болка в тестисите
Нечести:	<u>Жени:</u> дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на приложение, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на приложение, умора, втрисане, пирексия, грипозно подобно състояние, астения, неразположение, раздразнителност
Чести:	Болка в гърдите, оток, болка, сърбеж на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, суха кожа на мястото на инжектиране, чувство за студ
Нечести:	Гръден дискомфорт, болка в лицето, индурация на мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниско за съответната възраст тегло и/или ръст)
Чести:	Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антиуреидни антитела
Наранявания, отравяния и нарушения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Кожни лацерации
Нечести:	Контузия

В клиничните изпитвания на рибавирин/ПЕГ-интерферон алфа-2b по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаление на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Въпреки че в клиничното изпитване на рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението стойностите са се върнали в норма.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащи антивирусни средства, нуклеозиди и нуклеотиди (с изкл. на инхибитори на обратната транскриптаза) АТС код: J05AB04.

Рибавирин е синтетичен нуклеозиден аналог, с доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b осъществява действието си срещу HCV, не е известен. При няколко клинични проучвания са били изследвани перорални препарати на рибавирин като монотерапия за хроничен хепатит С. Резултатите от тези проучвания са показали, че монотерапията с рибавирин е неефективна по отношение на елиминиране на хепатитния вирус (HCV-РНК) или подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца лечение и 6 месеца проследяване.

Клинични изпитвания на рибавирин при възрастни

Приложението на рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b е било оценено в няколко клинични изпитвания. Критериите за включване на пациентите в тези проучвания са били: пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез порожителен резултат от полимеразна верижна реакция (PCR) за HCV-РНК (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия с хистологични данни за хроничен хепатит без друга причина за такъв, повишени стойности на ALT в серума.

Нелекувани пациенти

Приложението на интерферон при нелекувани пациенти е било оценено в 3 клинични изпитвания – две на комбинация рибавирин и интерферон алфа-2b (C95-132 и I95-143) и едно на рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа 2b (C/I98-580). Във всички случаи лечението е продължило една година с шестмесечен период на проследяване. Добавянето на рибавирин към лечението с интерферон алфа 2b е довело до значително повишение на процента на траен отговор в края на периода на проследяване (41 % срещу 16 %, $p < 0,001$).

Резултатите от клинични изпитвания C95-132 и I95-143 са доказали, че комбинираната терапия рибавирин + интерферон алфа-2b е значително по-ефективна от монотерапията с интерферон алфа-2b (удвояване на процента на траен отговор). При комбинираната терапия е понижена и честотата на рецидиви.

В клиничното изпитване C/I98-580 1 530 нелекуваните пациенти са били лекувани в продължение на една година по една от следните схеми:

- Рибавирин (800 mg/дневно) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмично) (n = 511).
- Рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмично в продължение на един месец, след което 0,5 микрограма/kg/седмично в продължение на 11 месеца) (n = 514).
- Рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) (n = 505).

В това изпитване комбинацията рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмично) е била значително по-ефективна от комбинацията рибавирин и интерферон алфа-2b, в частност при пациентите инфектирани с генотип 1. Постигането на траен отговор е било оценено въз основа на отговора на шестия месец след спиране на лечението.

HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които се знае, че влияят върху отговора. В това изпитване, обаче, е било показано, че отговорът зависи и от дозата на рибавирин, приложен в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b. При пациентите, получили > 10,6 mg/kg рибавирин (доза от 800 mg за пациент с тегло 75 kg), процентът на отговор на лечението е бил значително по-висок в сравнение с пациентите,

получили < 10,6 mg/kg рибавирин (**Таблица 6**), без значение от генотипа на вирусния товар, а при доза > 13,2 mg/kg рибавирин процентът на отговорилите пациенти е бил дори по-висок.

Таблица 6 Траен отговор на лечение с рибавирин + ПЕГ-интерферон алфа-2b (според дозата на рибавирин [mg/kg], генотип и вирусно натоварване)				
HCV генотип	Доза рибавирин (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички генотипи	Всички	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Генотип 1	Всички	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Генотип 1 > 600 000 IU/ml	Всички	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	Всички	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Рибавирин (800 mg) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg)

P0,5/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5, след което 0,5 микрограма/kg)

I/R Рибавирин (1 000/1 200 mg) + интерферон алфа-2b (3 MIU)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV и HCV коинфекция са били проведени две клинични изпитвания.

Отговорът към лечението при двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 7**.

Проучване 1 (RIBAVIC; P01017) било рандомизирано многоцентрово проучване, в което са включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са били рандомизирани да получават или рибавирин (800 mg/дневно) плюс ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично), или рибавирин (800 mg/дневно) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU 3 пъти седмично) в продължение на 48 седмици, с период за проследяване 6 месеца. Проучване 2 (P02080) е било рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или рибавирин (800-1 200 mg/дневно в зависимост от телесното тегло) плюс ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично в зависимост от телесното тегло), или рибавирин (800-1 200 mg/дневно в зависимост от телесното тегло) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар <800 000 IU/ml (Amplicor), при което терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 7 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Проучване 1¹	Проучване 2²
--	--------------------------------	--------------------------------

	Рибавирин (800 mg/дневно) + ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично)	Рибавирин (800 mg/дневно) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично),	р-стойност ^a	Рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d + ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично)	Рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично),	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1,4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2,3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU=милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена въз основа на хи квадрат тест по Cochran-Mantel-Haenszel

b: р-стойност, изчислена въз основа на хи-квадрат тест

c: пациенти с телесно тегло <75 kg, получавали 100 µg/седмично ПЕГ-интерферон алфа-2b, а пациенти с телесно тегло > 75 kg получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b в доза 150 µg/седмично).

d: дозировка на Рибавирин 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

¹ Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 204;292(23):2839-2848.

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

Хистологичен отговор

В проучване 1 при 210 от общо 412-те пациенти (51 %) са били направени чернодробни биопсии преди началото и след края на лечението. При пациентите, лекувани с рибавирин в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b, са се понижали както Metavir скорът, така и степента по Ishak. При отговорилите на лечението това понижение е било сигнификантно (-0,3 за Metavir и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за Metavir и -0,2 за Ishak) при неотговорилите. По отношение на активността, при около една трета от трайно отговорилите се установило подобрене, а влошаване не се установило при нито един. В това проучване не е установено подобрене по отношение на фиброзата.

При пациентите, инфектирани с HCV генотип 3, е било установено значително подобрене по отношение на стеатозата.

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

Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b е било проучено при две клинични изпитвания за лечение на пациенти с рецидив с хроничен хепатит (C95-144 и I95-145); 345 пациенти с хроничен хепатит и рецидив след предшестващо лечение с интерферон са били лекувани в продължение на 6 месеца с 6-месечен период на проследяване. Комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b е довело до десет пъти по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с постигнатия с монотерапия с интерферон алфа-2b (49 % срещу 5 %, $p < 0,00001$). Това предимство не зависи от стандартните прогностични фактори за отговор на лечението с интерферон алфа-2b като вирусен товар, HCV генотип и хистологичен стадий.

Данни за дългосрочна ефикасност – възрастни

В две мащабни изпитвания с проследяване са били включени 1 071 пациенти и 567 пациенти, лекувани преди това в изпитвания, съответно с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) и пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин). Целта на изпитванията е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и влиянието на продължителния негативизиран вирусологичен отговор върху клиничните резултати. Осъществено е поне 5-годишно проследяване при съответно 462-ма и 327 пациенти. Съответно дванадесет от 492-ма пациенти с траен отговор и само 3 от 366 пациенти с траен отговор са получили рецидив в хода на проучванията.

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

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран, със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично “излекуване” от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични изпитвания на Рибавирин при деца и юноши:

Ribavirin в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b

Деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-РНК (оценени от централна лаборатория с използване на PCR анализ в реално време за изследователски цели) са били включени в две многоцентрови изпитвания и са били лекувани с рибавирин 15 mg/kg дневно плюс интерферон алфа-2b 3 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 1 година с последващо 6-месечно проследяване след края на лечението. Включени са били 118 пациенти: 57 % от мъжки пол, 80 % от европейската раса, 78 % с генотип 1 и 1,64 % ≤ 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови изпитвания степента на трайния вирусологичен отговор при децата е била сходна с тази при възрастните. Поради липсата на данни в тези две многоцентрови изпитвания при деца с бърза прогресия на болестта и риска от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 8**.

Таблица 8 Траен вирусологичен отговор: нелекувани деца и юноши	
	Рибавирин 15 mg/kg/ден + интерферон алфа-2b 3 MIU/m² 3 пъти седмично
Общ отговор ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

a. Дефиниран като неоткриваема с RT-PCR за научни цели HCV-РНК в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност – Деца и юноши

В 5-годишно дългосрочно обсервационно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в двете споменати по-горе многоцентрови изпитвания. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно изчистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и

клинично „излекуване” на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием на еднократна доза, рибавирин се абсорбира бързо (средно $T_{max}=1,5$ часа), последвано от бърза фаза на разпределиние и удължена фаза на елиминиране (полуживотите на абсорбция, разпределение и елиминиране на еднократната доза са съответно 0,05 3,73 и 79 часа). Абсорбира се във висок процент, като приблизително 10 % от маркираната с изотоп доза се екскретира с фецеса. Въпреки това, абсолютната бионаличност е приблизително 45 %-65 %, което изглежда се дължи на метаболизъм при първо преминаване. Между дозата и AUC_{0-t} след еднократна доза от 200 до 1 200 mg рибавирин има линейна зависимост. Обемът на разпределение е приблизително 5 000 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

При рибавирин са доказани големи фармакокинетични вариации след еднократна перорална доза както между отделните индивиди, така и при един и същи индивид (приблизително 30 % вариации на AUC и C_{max} при един и същи индивид), което може да се дължи на интензивен метаболизъм при първо преминаване и на преминаването както в, така и извън кръвния компартмент.

Транспортът на рибавирин в неплазмения компартмент е проучен най-подробно при еритроцитите и е установено, че се осъществява основно от равновесен нуклеозиден преносител от e_s -тип. Този вид преносител се експресира на практика върху всички клетки и може би е отговорен за големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението между концентрациите му в кръвта и плазмата е приблизително 60:1; по-голямото количество в кръвта се дължи на намиращия се в еритроцитите рибавирин под формата на рибавиринови нуклеотиди.

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

При многократно дозиране рибавиринът кумулира в плазмата, като AUC_{12hr} при многократно дозиране е шест пъти по-голяма, отколкото при еднократен прием. След перорален прием на 600 mg два пъти дневно, стационарно състояние се постига след приблизително 4 седмици, със средни стационарни плазмени концентрации приблизително 2 200 ng/ml. След прекратяване на приема полуживотът му е приблизително 298 часа, което вероятно се дължи на бавното елиминиране на извънплазмения компартмент.

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

Въздействие на храната: Бионаличността след прием на еднократна перорална доза рибавирин се повишава при приемането ѝ с богата на мазнини храна (AUC_{0-t} и C_{max} се увеличават със 70 %). Възможно е увеличената бионаличност при това проучване да се е дължала на по-бавната абсорбция на рибавирин или на промененото рН. Клиничното значение на резултатите от това проучване с еднократна доза не е изяснено. При основното клинично изпитване за ефикасност пациентите са били инструктирани да приемат рибавирин с храната, за да се постигне максимална плазмена концентрация.

Бъбречна функция: При пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин след еднократна доза е била различна (увеличени AUC_{0-t} и C_{max}) в сравнение с фармакокинетиката при здравите индивиди (креатининов клирънс >90 ml/min.). Това изглежда

се дължи на намалението на тоталния телесен клирънс на тези пациенти. Концентрациите на рибавирин на практика не се влияят от хемодиализа.

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

Пациенти в старческа възраст (> 65 годишна възраст): не е била провеждана специална оценка на фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст. Все пак, в популационно проучване е установено, че възрастта не е ключов фактор в кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Популационен фармакокинетичен анализ е бил направен въз основата на концентрациите в случайно взети проби от серум в четири клинични изпитвания. Създаденият модел на клирънс показва, че основните променливи са телесното тегло, полът, възрастта и серумният креатинин. При мъже клирънсът е бил с около 20 % по-висок, отколкото при жени. Клирънсът се увеличава като функция от телесното тегло и при възраст над 40 години намалява. Ефектите на тези променливи върху клирънса на рибавирин изглежда са от ограничено клинично значение поради значителната остатъчна вариабилност, която моделът не взема предвид.

Деца и юноши:

Рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на рибавирин и интерферон алфа-2b при деца и юноши между 5 и 16 годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 9**. Фармакокинетиката на рибавирин и интерферон алфа-2b (отнесена към дозата) е сходна при възрастните деца и юноши.

Параметър	Рибавирин 15 mg/kg дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Интерферон алфа-2b 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При проучване на ювенилна токсичност, проведено с новородени плъхове, получавали от 7-и до 63-и ден след раждането си по 10, 25 и 50 mg/kg рибавирин, е било установено доза-зависимо забавяне на темпа на растеж, което впоследствие довело до малко по-ниско телесно тегло, по-малка дължина на тялото и по-малка дължина на костите. В края на възстановителния период преценените по тибията и фемора разлики са били минимални, но общо взето статистически значими в сравнение с контролните екземпляри – за мъжки при всички дози, а при женски – при получавалите двете най-високи дози. Не са наблюдавани

хистопатологични промени на костите. Не е установено въздействие на рибавирин върху невроповеденческото развитие и полово съзряване. Постигнатите при новородени плъхове плазмени концентрации са били по-ниски от плазмената концентрация при хора в терапевтична доза.

При животни основният токсичен ефект на рибавирин е върху еритроцитите. Скоро след началото на приложението се развива анемия, която обаче отзвучава бързо след прекратяване на приложението.

При 3- и 6-месечни проучвания при мишки за изследване на индуцираните от Рибавирин ефекти върху тестисите и спермата, отклонения от страна на спермата били установени при дози от 15 mg/kg и при по-големи. При животни подобна доза води до системна експозиция, значително по-ниска от тази при хора при терапевтична доза. При спиране на приложението на рибавирин на практика пълно възстановяване от рибавирин-индуцираната тестикуларна токсичност се наблюдава след един или два цикъла на сперматогенеза (вж. точка 4.6).

Изследванията за генотоксичност са показали, че рибавирин има известна генотоксична активност. При трансформационно изследване с клетъчна линия Valb/3T3 рибавирин е показал *in vitro* активност. Генотоксична активност била установена с миша лимфомна клетъчна линия и при дози от 20-200 mg/kg при микронуклеарен тест при мишки. Доминантният летален тест при плъхове бил отрицателен, което говори, че ако при плъхове възникнат мутации, те не се предават чрез мъжката гамета.

Стандартните проучвания за карциногенност при гризачи при ниска експозиция в сравнение с експозицията при хора при терапевтични дози (фактор 0,1 за плъхове и 1 за мишки) не са показали карциногенност на рибавирин. В допълнение, при 26-седмично проучване на канцерогенността при хетерозиготна по p53(+/-) миша линия, рибавирин не води до развитието на тумори при максималната толерирана доза от 300 mg/kg (фактор на плазмена експозиция приблизително 2,5 в сравнение с експозицията при хора). Тези проучвания показват, че е малко вероятно рибавирин да има карциногенен ефект при хора.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на филмираната таблетка:
Микрокристална целулоза,
Повидон К 25,
Кросповидон,
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Обвивка:
Хипромелоза (Е464),
Титанов диоксид (Е171),
Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

Ribavirin BioPartners филмирани таблетки са опаковани в блистери, състоящи се от поливинилхлорид (PVC)/поливинилидхлорид (PVdC) и алуминиево фолио.

Опаковки от 84, 112, 140 и 168 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/626/001	84 филмирани таблетки
EU/1/10/626/002	112 филмирани таблетки
EU/1/10/626/003	140 филмирани таблетки
EU/1/10/626/004	168 филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 06 април 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Германия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, така както е описана във версия 5 от 27 април 2009 г., представена в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска

Неприложимо. Заявлението за разрешаване за употреба се основава на референтен лекарствен продукт, за който не са известни съображения за безопасност, изискващи допълнителни дейности за минимизиране на риска.

Периодични доклади за безопасност (ПДБ)

Цикълът на подаване на Периодичните доклади за безопасност трябва да следва цикълът за подаване на периодичните доклади за безопасност на референтния лекарствен продукт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Medicinal product no longer authorised

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ribavirin BioPartners 200 mg филмирани таблетки

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка Ribavirin BioPartners съдържа 200 mg рибавирин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/626/001 (84 филмирани таблетки)
EU/1/10/626/002 (112 филмирани таблетки)
EU/1/10/626/003 (140 филмирани таблетки)
EU/1/10/626/004 (168 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ribavirin BioPartners

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистерно фолио

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biopartners GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Medicinal product no longer authorised

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Ribavirin BioPartners 200 mg филмирани таблетки рибавирин (ribavirin)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Ribavirin BioPartners и за какво се използва
2. Преди да приемете Ribavirin BioPartners
3. Как да приемете Ribavirin BioPartners
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ribavirin BioPartners
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА RIBAVIRIN BIOPARTNERS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Ribavirin BioPartners съдържа активната съставка рибавирин. Ribavirin BioPartners спира размножаването на много видове вируси, включително вируса на хепатит С. Ribavirin BioPartners не трябва да се използва без ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, т.е. Ribavirin BioPartners не трябва да се приема самостоятелно.

Нелекувани преди това пациенти:

Комбинацията Ribavirin BioPartners с интерферон алфа-2b се използва за лечение на пациенти на 3 години и по-възрастни, с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), с изключение на тези с генотип 1. За деца и юноши с телесно тегло под 47 kg, лекарството се предлага под формата на разтвор.

Възрастни пациенти с предшестващо лечение:

Комбинацията Ribavirin BioPartners с интерферон алфа-2b се използва и за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които преди това са отговорили на лечение само с алфа интерферон, но при които състоянието е рецидивирало.

Не е налична информацията относно ефикасността и безопасността при употребата на рибавирин с други форми на интерферон (т.е. различен от алфа-2b).

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners не се препоръчва за употреба при пациенти под 3-годишна възраст.

Не приемайте Ribavirin BioPartners

Ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас или Вашето дете, за което се грижите, **не приемайте Ribavirin BioPartners и кажете на Вашия лекар**, ако:

- сте алергични (свърхчувствителни) към рибавирин или към някоя от останалите съставки на Ribavirin BioPartners (вж. точка б, допълнителна информация)
- сте **бременна или възнамерявате да забременеете** (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

- имате някакви сериозни заболявания, в резултат на които организмът Ви е отслабнал, включително тежко бъбречно заболяване.
- кърмите.
- преди сте имали някакви сериозни проблеми със сърцето или сте имали някакви проблеми със сърцето през последните шест месеца.
- сте имали сериозно чернодробно заболяване с изключение на хроничен хепатит С.
- сте имали някакво заболяване на кръвта, като анемия (понижен брой на кръвните клетки), таласемия, сърповидна анемия.
- сте имали автоимунно заболяване в миналото или имате автоимунен хепатит, или приемате други лекарства, които потискат имунната Ви система (тя Ви предпазва от инфекции и някои други заболявания).

Деца и юноши не трябва да приемат комбинирана терапия с Ribavirin BioPartners и алфа интерферон при наличие или данни за тежки неврологични или умствени проблеми като тежка депресия, мислите за самоубийство или сте правили опити за самоубийство.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали някакво друго сериозно заболяване в миналото.

Напомняне: Моля прочетете и раздела “Не използвайте” в Листовката за пациента на интерферон алфа-2b преди да започнете комбинирано лечение с Ribavirin BioPartners.

Обърнете специално внимание при употребата на Ribavirin BioPartners

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

Деца и юноши с телесно тегло под 47 kg:

Употребата на Ribavirin BioPartners таблетки не се препоръчва

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете, за което се грижите:

- сте възрастен, който е имал или има тежко **неврологично или умствено нарушение**, объркване, загуба на съзнание или сте имали мисли за самоубийство или сте правили опит за самоубийство или имате **анамнеза за злоупотреба с вещества** (напр. алкохол или наркотици).
- сте имали **депресия** или се появят симптоми, свързани с депресия (напр. да се чувствате тъжни или потиснати) по време на лечение с рибавирин.
- сте жена в детеродна възраст (вижте раздел „Бременност и кърмене”).
- сте **мъж** и партньорката Ви е в детеродна възраст (вижте раздел „Бременност и кърмене”).
- в миналото сте имали тежки **сърдечни** състояния или заболявания на сърцето.
- сте по-възрастни от **65 години** или имате проблеми с **бъбреците**.
- имате или сте имали в миналото някакви **тежки заболявания**.
- имате проблеми с **щитовидната жлеза**.

По време на комбинирано лечение с рибавирин и алфа интерферон алфа има съобщения за **проблеми със зъбите и венците**, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение има съобщения за сухотата в устата, която може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата в хода на продължително комбинирано лечение с рибавирин и алфа интерферон. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти могат да имат повръщане. Ако Вие имате такава реакция, след **повръщане** трябва добре да изплакнете устата си.

По време на комбинирано лечение с Ribavirin BioPartners и алфа интерферон при пациентите могат да се появят **проблеми с очите** или в редки случаи загуба на зрението. Ако получавате рибавирин в комбинация с алфа интерферон, трябва да Ви се направи първоначален очен преглед. На всеки пациент, който се оплаква от влошаване или загуба на зрението, трябва

веднага да бъде направен обстоен очен преглед. При пациенти с предшествващи нарушения на зрението (напр. при диабетна или хипертонична ретинопатия) комбинираното лечение с рибавирин и алфа интерферон трябва да бъде съпътствано от периодични очни прегледи. Комбинираното лечение с рибавирин и алфа интерферон трябва да се преустанови, ако състоянието се влоши или се появят нови нарушения на зрението.

Напомняне: Моля, прочетете раздела “Обърнете специално внимание” в Листовката за пациента на интерферон алфа-2b преди да започнете комбинирано лечение.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите:

- приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.
- получавате азатиоприн в комбинация с рибавирин и пегилирани интерферони алфа и затова може да сте изложени на повишен риск от развитие на тежки нарушения на кръвта.
- сте инфектирани едновременно с **Човешки Имунodefицитен Вирус (HIV-позитивни)** и **Вируса на Хепатит С (HCV)** и се лекувате с лекарства против HIV [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) и/или високоактивна антиретровирусна терапия (HAART)]:
 - Приемът на Ribavirin BioPartners в комбинация с алфа интерферон и анти-HIV лекарствен(и) продукт(и) може да увеличи риска от лактацидоза, чернодробна недостатъчност и поява на отклонения в кръвните показатели (намаляване на броя на червените кръвни клетки, които доставят кислород, на някои бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, и на тромбоцитите - кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта).
 - Със **зидовудин** или **ставудин**, не е сигурно дали Ribavirin BioPartners няма да промени действието на тези лекарства. Поради това редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че HIV инфекцията не се влошава. Ако се влошава, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да промени лечението Ви с Ribavirin BioPartners. Освен това пациентите, получаващи **зидовудин с рибавирин** в комбинация с **алфа интерферони** може да са изложени на повишен риск от развитие на анемия (спад на броя на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и рибавирин в комбинация с алфа интерферони не се препоръчва.
 - Поради риска от лактатна ацидоза (повишаване на млечната киселина в организма) и панкреатит използването на **рибавирин и диданозин** не се препоръчва, а употребата на **рибавирин и ставудин** трябва да се избягва.
 - Пациентите с коинфекция и напреднала чернодробна болест, които са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да са с повишен риск от влошаване на функцията на черния дроб. Добавяне на самостоятелно лечение с алфа интерферон или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази подгрупа пациенти.

Напомняне: Моля, прочетете раздела „Прием на други лекарства” в Листовката за пациента на интерферон алфа-2b преди да започнете комбинирано лечение.

Прием на Ribavirin BioPartners с храни и напитки

Ribavirin BioPartners трябва да се приема с храната.

Бременност и кърмене

Ако сте **бременна**, не трябва да приемате Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners може да е много вреден за Вашето неродено бебе (ембриона).

И жените и мъжете пациенти трябва да вземат **специални предпазни мерки** по отношение на половия си живот ако има каквато и да е възможност за забременяване:

- **Момиче** или **жена** в детеродна възраст:

Трябва да имате отрицателен тест за бременност преди лечението, всеки месец по време на лечението и 4 месеца след преустановяването му. Това трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар.

- **Мъже:**

Не трябва да имате полов контакт с бременни жени, освен ако не **използвате презерватив**. Това ще намали възможността рибавирин да остане в тялото на жената. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, тя трябва да си прави тест за бременност всеки месец по време на лечението, както и през следващите 7 месеца след спирането му. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Ribavirin BioPartners, както и през следващите 7 месеца след спирането на лечението. Това трябва да бъде обсъдено с лекуващия лекар (вижте точка “Не приемайте Ribavirin BioPartners”).

Ако сте жена, която **кърми** не трябва да приемате Ribavirin BioPartners. Преустановете кърменето преди да започнете да приемате Ribavirin BioPartners.

Шофиране и работа с машини

Ribavirin BioPartners не повлиява способността за шофиране или работа с машини, обаче интерферон алфа-2b може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. По тази причина не шофирайте и не работете с машини ако в резултат на лечението сте сънливи или объркани.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Обща информация за това как да приемате Ribavirin BioPartners

Ако детето, за което се грижите е на **възраст под 3 години**, не му го прилагайте.

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

Не приемайте по-висока доза от препоръчаната и не приемайте лекарството по-дълго от предписания период на лечение. Вашият лекар ще определи точната доза Ribavirin BioPartners, която трябва да приемате, въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите.

Ще Ви бъдат правени **стандартни кръвни изследвания**, за проследяване на кръвта, функцията на бъбреците и черния Ви дроб.

- Редовно ще Ви правят кръвни изследвания, което ще помогне на Вашия лекар да прецени дали лечението е ефикасно.
- В зависимост от резултатите от тези изследвания, Вашият лекар може да промени/коригира броя таблетки, които Вие или детето, за което се грижите, приемате, и да Ви предпише друг вид опаковка Ribavirin BioPartners и/или да промени продължителността на лечението.
- Ако имате или развиете сериозни проблеми с бъбреците или черния дроб, лечението ще бъде прекратено.

Обичайната доза според телесното тегло на пациента е показана в таблицата по-долу:

1. Потърсете реда, който показва теглото на възрастния или детето/юношата.
Напомняне: Ако детето е на възраст под 3 години, не прилагайте.
2. Вижте на същия ред колко таблетки трябва да вземете.
Напомняне: Ако инструкциите на Вашия лекар са различни от количеството в таблицата по-долу, следвайте инструкциите на Вашия лекар.
3. Ако имате въпроси по отношение на дозировката, попитайте Вашия лекар.

Ribavirin BioPartners филмирани таблетки за перорално приложение – дозировка на база телесно тегло		
Ако възрастният	Обичайна дневна	Брой таблетки 200 mg

тежи (kg)	доза Ribavirin BioPartners	
< 65	800 mg	2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер
65 – 80	1 000 mg	2 таблетки сутрин и 3 таблетки вечер
81 - 105	1 200 mg	3 таблетки сутрин и 3 таблетки вечер
> 105	1 400 mg	3 таблетки сутрин и 4 таблетки вечер
Ако детето/юношата тежи (kg)	Обичайна дневна доза Ribavirin BioPartners	Брой таблетки 200 mg
47 – 49	600 mg	1 таблетка сутрин и 2 таблетки вечер
50 – 65	800 mg	2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер
> 65	<i>вижте дозата за възрастни и съответния брой филмирани таблетки</i>	

Приемете предписаната Ви доза през устата с вода и по време на хранене. Не дъвчете филмираните таблетки. За деца или юноши, които не могат да преглъщат филмирани таблетки, рибавирин се предлага под формата на перорален разтвор.

Напомняне: Ribavirin BioPartners се прилага единствено в комбинация с интерферон алфа-2b при инфекция с вируса на хепатит С. За по-пълна информация прочетете раздела “Как да използвате” в листовката за пациента на интерферон алфа-2b.

Лекарство, което съдържа интерферон, използвано в комбинация с Ribavirin BioPartners, може да предизвика необичайна умора; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, правете го преди лягане.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ribavirin BioPartners

Уведомете Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да приемете Ribavirin BioPartners

Ако сам си прилагате лечението или ако се грижите за дете, което приема Ribavirin BioPartners в комбинация с интерферон алфа-2b, приемете/приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните. Ако е изминал един цял ден, посъветвайте се с Вашия лекар. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Моля прочетете и точката “Възможни нежелани реакции” в Листовката за пациента на интерферон алфа-2b.

Както всички лекарства, Ribavirin BioPartners в комбинация с продукти, съдържащи интерферон алфа може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва веднага да се консултирате с Вашия лекар, ако се появи някоя от следните нежелани реакции по време на лечението с Ribavirin BioPartners и интерферон алфа-2b:

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система:

По време на комбинираното лечение с рибавирин и интерферон някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юноши: Децата са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с

Ribavirin BioPartners и интерферон алфа. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с Ribavirin BioPartners в комбинация с интерферон алфа-2b, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове.

Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 1-5 години след приключване на лечението.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появи някоя от следните нежелани реакции по време на лечението с Ribavirin BioPartners в комбинация с алфа интерферон.

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

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е определена, като е използвана следната конвенция:

Много често	(засягат повече от 1 от 10 потребители)
Често	(засягат от 1 до 10 потребители на 100)
Нечесто	(засягат от 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат от 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Има съобщения за следните нежелани реакции при комбиниране на рибавирин и лекарствен продукт на база интерферон алфа **при възрастни**:

Много често съобщавани нежелани реакции:

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на определен тип бели кръвни клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- затруднена концентрация, чувство за тревожност или нервност, промени в настроението, потиснатост или раздразнимост, чувство на умора, трудно заспиване или поддържане на съня,
- кашлица, сухота в устата, фарингит (възпалено гърло),
- диария, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, гадене, втрисане, вирусна инфекция, повръщане, слабост,
- загуба на апетит, загуба на тегло, болка в корема,
- суха кожа, дразнене, болка или зачервяване на мястото на инжектиране, опадане на косата, сърбеж, болка в мускулите, мускулни болки, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често съобщавани нежелани реакции:

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, намаляване на броя на определен тип бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, които се борят с причинителите

- на инфекции, понижена функция на щитовидната жлеза (която може да Ви кара да се чувствате уморени, депресирани, с повишена чувствителност към студено и други симптоми), повишаване на нивото на кръвната захар или пикочната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта, тежка анемия,
- гъбични или бактериални инфекции, плач, тревожност, амнезия, нарушение на паметта, нервност, необичайно поведение, агресивно поведение, гняв, чувство на обърканост, незаинтересованост, умствено нарушение, промени в настроението, необичайни сънища, желание за самонараняване, сънливост, трудно поддържане на съня, сексуална незаинтересованост или нарушена сексуална активност, световъртеж (виене на свят)
 - замъглено или необичайно зрение, дразнене на очите или болка или инфекция, сухота в очите или сълзене от очите, промени в слуха или гласа, шум в ушите, ушна инфекция, болка в ушите, херпес, промени във вкуса, загуба на усещане за вкус, кървене от венците или афти в устата, парене на езика, афти на езика, възпаление на венците, проблеми със зъбите, мигрена, инфекции на дихателните пътища, синусит, кървене от носа, суха кашлица, ускорено дишане или задух, запушен нос или хрема, жажда, нарушение на зъбите
 - сърдечен шум (необичайни сърдечни тонове), гръдна болка или дискомфорт, отпадналост, неразположение, зачервяване на лицето, повишено потене, непоносимост към топлина усилено потене, понижаване или повишаване на кръвното налягане, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност
 - подуване, запек, лошо храносмилане, коремни газове (флатуленция), повишен апетит, раздразнено дебело черво, възпаление на простатата, жълтеница (пожълтяване на кожата), редки изпражнения, болка в дясното подребрие, увеличен черен дроб, „разстроен” стомах, честа нужда за уриниране, отделяне на повече урина от обичайното, инфекции на пикочната система, променен състав на урината,
 - трудна, неритмична менструация или липса на такава, ненормално тежки и продължителни менструации, болезнена менструация, проблеми с яйчниците или влагалището, болки в млечните жлези, проблем с ерекцията,
 - промени в особеностите на косата, акне, артрит, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа евентуално с мокрещи лезии), копривна треска, повишена или понижена чувствителност при допир, нарушения на ноктите, мускулни спазми, изтръпване или чувство за „мравучкане”, болка в крайниците, болка в мястото на инжектиране, болки в ставите, треперене на ръцете, псориазис, отоци на дланите и глезените, чувствителност към слънчевата светлина, обрив с надигнати точковидни лезии, зачервяване или други проблеми с кожата, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), напрежение в мускулите, тумор (неуточнен), нестабилна походка, нарушен воден баланс.

Нечести нежелани реакции:

- чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи,
- сърдечен удар, пристъп на паника,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството,
- възпаление на панкреаса, болка в костите, захарен диабет,
- слабост в мускулите.

Редки нежелани реакции:

- гърчове (конвулсии),
- пневмония,
- ревматоиден артрит, проблеми с бъбреците,
- тъмни изпражнения или поява на кръв в изпражненията, силна коремна болка,
- саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли),
- васкулит.

Много редки нежелани реакции:

- самоубийство.

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- мисли за застрашаване живота на други хора,
- мания (прекален или неоснован ентусиазъм),
- перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), перикарден излив [събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце].

Съобщава се за следните нежелани реакции при деца и юноши, приемащи рибавирин и интерферон алфа-2b.

Много често съобщавани нежелани реакции:

- спад на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на броя на неутрофилите (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да Ви кара да се чувствате уморени, депресирани, с повишена чувствителност към студено и други симптоми),
- чувство за потиснатост или раздразнимост, гадене, неразаположение, промяна в настроението, умора, трудно заспиване или поддържане на съня, вирусни инфекции, слабост,
- диария, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, загуба или повишаване на апетита, загуба на тегло, забавяне в скоростта на растежа (на ръст и на тегло), болка в дясното подребрие, фарингит (възпалено гърло), втрисане, болка в корема, повръщане,
- суха кожа, опадане на косата, дразнене, болка или зачервяване на мястото на инжектиране, сърбеж, болка в мускулите, мускулни болки, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често съобщавани нежелани реакции:

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене,
- повишаване на нивото на триглицеридите в кръвта, повишаване на нивото на пикочната киселина в кръвта (като при подагра), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да доведе до нервност, нетърпимост към горещина и наднормена потливост, загуба на тегло, сърцебиене, тремор),
- тревожност, гняв, агресивно поведение, поведенчески разстройства, затруднена концентрация, емоционална лабилност, припадъци, чувство на безпокойство или нервност, усещане за студ, усещане за обърканост, неспокойство, сънливост, липса на заинтересованост или внимание, промени в настроението, болка, нарушения на съня, ходене на сън, опит за самоубийство, трудно поддържане на съня, необичайни сънища, желание за самоанаряване,
- бактериални инфекции, настинка, гъбични инфекции, нарушения на зрението, сухота в очите или повишено сълзене, ушна инфекция, дразнене на очите или болка или инфекция, промяна във вкуса, промяна в гласа, херпес, кашлица, възпаление на венците, кървене от носа, дразнене на носа, болка в устата, фарингит (възпалено гърло), учестено дишане, инфекции на дихателната система, напукване на устните и ъгълчетата на устата, задух, синусит, кихане, афти в устата, възпаление на езика, запушен нос или течаш нос, болка в гърлото, зъбобол, абсцеси на зъбите, заболявания на зъбите, световъртеж (виене на свят), слабост, гръдна болка, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- нарушена чернодробна функция,
- киселини, болка в гърба, нощно напикаване, запек, нарушения на хранопровода или дебелото черво, инконтиненция, повишен апетит, възпаление на лигавицата на стомаха и червата, „разстроен” стомах, редки изпражнения,
- нарушения на уринирането, инфекции на пикочните пътища,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, вагинални нарушения, възпаление на влагалището, болка в тестисите, развитие на мъжки полови белези,

- акне, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа с вероятни лезии), повишена или понижена чувствителност при допир, повишено потене, повишен мускулен тонус, напрежение в мускулите, дразнене или сърбеж на мястото на инжектиране, болка в крайниците, нарушения на ноктите, изтръпване или „мравучкане“, бледа кожа, надигнат петнист обрив, треперене на ръцете, зачервяване на кожата и нарушения на кожата, промяна в цвета на кожата, чувствителност на кожата към слънчевата светлина, разраняване на кожата, поява на отоци в резултат на задържане на вода, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), тремор, тумор (неуточнен).

Нечести нежелани реакции:

- необичайно поведение, емоционално нарушение, страх, кошмари,
- кървене на лигавицата на вътрешната страна на клепачите, замъглено зрение, сънливост, непоносимост към светлина, сърбеж в очите, болка в лицето, възпаление на венците,
- гръден дискомфорт, затруднено дишане, инфекция на белите дробове, дискомфорт в носа, пневмония, хрипене,
- ниско кръвно налягане,
- увеличен черен дроб,
- болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), обрив с образуване на мехури (херпес зостер), понижена чувствителност при допир, мускулни потрепвания, болезнена кожа, бледост, белене на кожата, зачервяване, подуване.

Има съобщения и за опити за самонараняване при възрастни, деца и юноши.

Ribavirin BioPartners в комбинация с продукт с алфа интерферон може също така да доведе до:

- апластична анемия, чиста аплазия на еритроцитите (състояние, при което в организма спира или силно се намалява производството на червени кръвни клетки); това води до тежка анемия, симптомите на която обикновено включват необичайна умора и липса на енергия,
- халюцинации,
- инфекция на горните и долните дихателни пътища,
- възпаление на панкреаса,
- тежки обриви, които е възможно да се придружават от поява на мехурчета в устата, носа, очите или другите лигавици (мултиформен еритем, синдром на Stevens Johnson), токсична епидермална некролиза (образуване на мехурчета и белене на горния слой на кожата).

Следните други нежелани реакции също са били съобщени при комбинирането на рибавирин с лекарство с интерферон алфа:

- непривични мисли, чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи, промяна в умственото състояние, дезориентация,
- ангиоедем (оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, който може да причини затруднения при преглъщане или дишане), инсулт (мозъчносъдови инциденти),
- синдром на Фогт–Коянаги–Харада (автоимунно възпалително заболяване, засягащо очите, кожата, мембраните на ухото и обвивките на главния и гръбначния мозък), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, засягаща целия организъм), непрестанна кашлица,
- проблеми с очите, включително увреждане на ретината, ретинална артериална оклузия, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото и ретинални ексудати (бели отлагания върху ретината),
- увеличаване на обиколката на корема, киселини, затруднено изхождане или болезнено изхождане,
- остри реакции на свръхчувствителност, включително и уртикария (копривна треска), кръвонасядания, силна болка в крайниците, краката или бедрата, намален обем на движенията, скованост, саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорит

фебрилитет, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на жлезите).

Ribavirin BioPartners в комбинация с ПЕГ-интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b може също да доведе до:

- тъмна, мътна или необичайно оцветена урина,
- задух, промяна в сърдечната дейност, болка в гърдите, болки в лявата ръка, болки в челността,
- загуба на съзнание,
- загуба на контрол, отпускане или загуба на сила на лицевите мускули, загуба на чувствителност
- загуба на зрение

Вие или човекът, който се грижи за вас, трябва незабавно да повика лекар, ако развиете някой от тези симптоми.

Ако Вие сте **възрастен пациент с HCV/HIV коинфекция, който получава анти-HIV лечение**, добавянето на Ribavirin BioPartners и ПЕГ-интерферон алфа-2b може да доведе до повишен риск от влошаване на чернодробната функция при високоактивна антиретровирусна терапия (HAART) и да увеличи риска от развитие на лактацидоза, чернодробна недостатъчност и развитие на аномалии на кръвта (понижаване броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислорода, на някои бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, или на клетките, които участват в съсирването на кръвта, наречени тромбоцити) (NRTI). При пациенти, коинфектирани с HCV/HIV, получаващи HAART, се проявяват следните други нежелани реакции (които не са упоменати по-горе сред нежеланите лекарствени реакции при възрастни) при комбиниране на рибавирин и ПЕГ-интерферон алфа-2b:

- понижен апетит,
- болка в гърба,
- понижаване на броя на CD4 лимфоцитите
- нарушена обмяна на мастите
- хепатит,
- болка в крайниците
- орална кандидоза (гъбички в устата),
- и различни промени на лабораторните кръвни показатели.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Ribavirin BioPartners след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Да не се съхранява над 25 °C.

Не използвайте Ribavirin BioPartners без да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някаква промяна във външния вид на таблетките.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Ribavirin BioPartners

Активното вещество е рибавирин.

Една филмирана таблетка съдържа 200 mg рибавирин.

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кросповидон, повидон K25, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- обвивка на таблетката: хипромелоза, макрогол, титанов диоксид.

Как изглежда Ribavirin BioPartners и какво съдържа опаковката

Ribavirin BioPartners са кръгли, бели, филмирани таблетки, закръглени от горната и долната страна.

Ribavirin BioPartners се предлага в различни видове опаковки, съдържащи 84, 112, 140 или 168 филмирани таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BioPartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Германия

Тел.: +49 (0)7121 948 7756

Дата на последно одобрение на листовката:

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